50X1
Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Page Denied

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

ГОСУДАРСТВЕННЫЙ КОНТРОЛЬНЫЙ ИНСТИТУТ СЫВОРОТОК И ВАКЦИН
имени Л. А. ТАРАСЕВИЧА

ЛАБОРАТОРИЯ ПРОТИВОРАКОВЫХ АНТИБИОТИКОВ

Н. Г. КЛЮЕВА и Г. И. РОСКИН

ПРОБЛЕМА ПРОТИВОРАКОВЫХ АНТИБИОТИКОВ

ОБРАТНОЕ РАЗВИТИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ ФАКТОРОВ МИКРОБНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

ВТОРАЯ ТИПОГРАФИЯ
АВТОТРАНСИЗДАТА
Москва, Ново-Остаповская, 10.
КОНТРОЛЕР № 3
При обнаружении брака в книге, просим возвратить книгу вместе с этим ярлыком.

МОСКВА 1957

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Редактор З. Смирнов Техн. редактор Л. Лебедева

Л-5571 Объем 25 авт. л. 15,5 печ. л.+90 вкладных лист. Тираж 1000 экз. Заказ № 347
Цена в перепл. 10 руб Под. к печ. 23 мая 1957 г.

Вторая типография Автотрансиздата.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Введение 5

I ЧАСТЬ

ДЕЙСТВИЕ РАЗЛИЧНЫХ МИКРОБНЫХ ПРОДУКТОВ НА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И КЛИНИКЕ

1. Современное положение вопроса о лечении злокачественных опухолей по методу Колея 9
2. Полисахарид B. prodigiosum и продукты некоторых других грамотрицательных бактерий 12
3. Дифтерийный токсин 14
4. Лизаты и фильтраты некоторых других бактерий . . . 16
5. Действие микробного препарата 221 на перевиваемые и спонтанные опухоли мышей 17
6. Влияние бактериофага на злокачественные опухоли . . 18
7. Влияние некоторых вирусов на злокачественные опухоли . 19
8. Фильтраты культур грибков и продукты дрожжевых клеток 22
9. Действие антибиотиков, выпущенных фармацевтической промышленностью, на злокачественные опухоли 23
10. Противораковый антибиотик из шизотрипанум . . . 30

II ЧАСТЬ

СТИМУЛЯТОРЫ И ИНГИБИТОРЫ ПРОСТЕЙШИХ В АСПЕКТЕ ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОВ ПРОТОЗОЙНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ . 35

III ЧАСТЬ

ИНФЕКЦИЯ И РАК В АСПЕКТЕ ПРОБЛЕМЫ ПРОТИВОРАКОВЫХ АНТИБИОТИКОВ 39

IV ЧАСТЬ

ОБРАТНОЕ РАЗВИТИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЧЕЛОВЕКА И ЗАКОНОМЕРНОСТИ ДЕЙСТВИЯ ШИЗОТРИПАННОГО ПРЕПАРАТА

1. Регрессия рака губы 50
2. Регрессия рака голосовых связок 73
3. Регрессия рака грудной железы 75
4. Регрессия новообразований желудочно-кишечного тракта . 94
5. Регрессия ангиосаркомы кожи тела 98
6. Регрессия предраковых поражений 101
7. Временная регрессия и проблема рефрактерности . . . 109
8. Дефекты наблюдения 123
9. Выводы 136

V ЧАСТЬ

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ И ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ, ЛЕЧЕННЫХ ШИЗОТРИПАННЫМ ПРЕПАРАТОМ

Наблюдения над клиническим материалом 141

Цитологический анализ опухолей больных, у которых положительный эффект лечения клинически не был установлен или не был достаточно ясно выражен 141

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Гистологический и цитологический анализ опухолей, удаленных на разных этапах положительного биотерапевтического воздействия 154
Наблюдения над опухолями лабораторных животных . . . 171
Влияние шизотрипанной инфекции и шизотрипанного препарата на карциному Браун-Пирс 171
Гистологические и цитологические изменения в опухолях Браун-Пирс под влиянием шизотрипанного препарата 174
Действие шизотрипанного препарата в комбинации с нерадикальной операцией 177
Действие шизотрипанного препарата на спонтанные опухоли белых мышей 179
Гистологические и цитологические изменения в спонтанных опухолях мышей под влиянием лечения шизотрипанным препаратом 185

VI ЧАСТЬ
МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АНТИБЛАСТОМНОГО ПРЕПАРАТА ИЗ ШИЗОТРИПАНУМ НА РАК

1. Цитологический и гистологический анализ механизма действия шизотрипанного препарата 196
а. Изменения размеров ядра 196
б. Изменение митотического индекса 197
в. Влияние биопсии на размножение клеток злокачественных опухолей 198
г. Изменение ядрышка 199
д. Лимфоцитарная и гистиоцитарная реакция 199
е. Изменения содержания рибонуклеиновой кислоты . . . 201
ж. Реактивные изменения соединительной ткани 202
з. Общие закономерности цитологических и гистологических изменений под влиянием шизотрипанного препарата 204
2. Влияние шизотрипанного препарата на дыхание раковой ткани 207
3. Действие шизотрипанум и шизотрипанного препарата на злокачественные ткани в условиях культур вне организма . . 213
4. О специфичности антибластомных свойств шизотрипанум . 215
5. Сравнение гистологических и цитологических изменений, возникающих в злокачественных тканях под влиянием синестрола, колхицина, полисахарида, B. prodigiosum, саркомицина и противоракового антибиотика из шизотрипанум 220
7. Выводы 225

VII ЧАСТЬ
АГРЕССИВНОСТЬ И РАНИМОСТЬ РАКОВЫХ КЛЕТОК . . 230

Литература 231

ВВЕДЕНИЕ

Развивая исследования в области биотерапии злокачественных опухолей, мы исходили из рабочей гипотезы о том, что биологически самые мощные клетки должны иметь свои слабые, легко ранимые места, — и дело исследователя их найти. Эта задача казалась нам возможной, потому что раковые клетки в силу своей изменившейся физиологической, биохимической и иммунобиологической природы по нашему представлению должны были по иному относиться к целому ряду факторов.

Такие антибластомные вещества микробного происхождения (мы здесь не затрагиваем успехов экспериментальной хемотерапии опухолей) удалось некоторым исследователям, в том числе и нам, обнаружить у ряда бактерий, бацилл, вирусов, грибков и, наконец, простейших (шизотрипанум). Путем соответствующей обработки оказалось возможным получить из шизотрипанум вещество, *безвредное для здоровых тканей, избирательно действующее на злокачественные опухоли человека.*

Сопоставление экспериментальных и клинических наблюдений с современными представлениями о химической структуре микроорганизмов, богатстве и функциональном многообразии факторов, заключенных в их цитоплазме, привело нас к убеждению, что факты, нами установленные, не представляются случайными. Можно думать, что свойства микробов, некогда обеспечившие в процессе эволюции сохранение их видов, столь многообразны и так дифференцированы, что это открывает широкий путь к исканию фракций микробных клеток, подобных антибластомной фракции шизотрипанум, но которые будут обладать еще более значительным действием на злокачественные ткани. Хотя антибластомные факторы, как показывают эксперименты, нередко являются элементами протоплазмы различных микроорганизмов, однако лишь немногие из этих веществ могут быть использованы для лечения рака у человека либо в силу токсичности, либо в силу слабой активности, либо по другим причинам. Весь накопившийся опыт многочисленных поисков свидетельствует о сложном пути, который надо преодолеть, чтобы достигнуть в клинике положительного эффекта.

За последнее десятилетие поисками противораковых антибиотиков были заняты исследователи многих стран. Пока испытание ряда новых антибиотиков дало положительный результат, главным образом в эксперименте, а с помощью некоторых антибиотиков удалось вызвать, в большей или меньшей мере, регрессию злокачественных опухолей у человека. Мы полагали, что именно теперь полезно для проблемы биотерапии рака изложить то, что мы могли видеть в клинике и в эксперименте, применяя

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

шизотрипанный антибиотик. Поэтому в книге освещены в первой части разнообразные современные поиски противораковых антибиотиков как других авторов, так и наши, в следующих частях — закономерности процесса обратного развития злокачественных опухолей под влиянием шизотрипанного препарата в клинике и эксперименте.

Теоретическое значение описываемых закономерностей мы усматриваем в том, что они показывают возможность целеустремленного и направленного вмешательства в развитие злокачественных опухолей человека; практическое значение — в том, что они дают обоснования для разработки нового пути лечения рака — лечения препаратами микробного происхождения.

Обсуждение результатов биотерапии злокачественных опухолей не является только рассмотрением вопроса о достоверности тех или иных экспериментов и наблюдений. Все то, что описано в предлагаемом труде, воспроизводимо в эксперименте и повторимо в клинике. Но обсуждение проблемы биотерапии имеет глубокое принципиальное значение: экзогенные факторы, в данном случае микробного происхождения, могут регулировать и подавлять процессы злокачественного роста; это означает, что рак можно лечить специфическими терапевтическими средствами и достигать при этом выздоровления тем скорее, чем ранее вовлекаются в процесс лечения физиологические защитные силы организма.

В конце концов, лучшей проверкой теоретической и практической значимости наших исходных положений и прежних выводов служат новые исследования. За относительно короткий срок (3—4 года) они должны были охватить широкий круг вопросов в области микробиологии, протистологии, цитологии, проблем иммунитета до сложных задач биохимии и, наконец, клинического испытания антибластомных биопрепаратов. Прежде чем стала возможной широкая экспериментальная и клиническая работа, нужно было решить задачу получения массового сырья для изготовления препарата из шизотрипанум, задачу, весьма нелегкую, но которая сейчас в первом приближении решена. Само собою разумеется, что изучение проблемы биотерапии рака в столь широком аспекте потребовало работы значительной группы специалистов разного профиля, имена которых мы с благодарностью называем в соответствующих разделах книги.

Произведенные многообразные исследования и наблюдения должны осветить следующие основные вопросы:

Возможно ли целеустремленно с помощью факторов микробного происхождения вызывать обратное развитие злокачественных опухолей человека и животных?

Каковы закономерности этого процесса?

Каков примерный механизм действия микробных факторов на злокачественные ткани?

Какова практическая ценность противораковых антибиотиков в терапии рака?

Каковы пути и перспективы создания новых противораковых препаратов микробного происхождения, кроме шизотрипанного, служившего первым объектом исследований?

И, наконец, последний вопрос: что же дают проведенные исследования для дальнейшего развития теории биотерапии злокачественных опухолей и что они могут дать сейчас для лечения раковых больных?

Разрабатывая различные разделы биотерапии злокачественных опухолей, мы не раз должны были вспомнить слова Клода Бернара: «Сверх всех материальных и в некоторой степени объективных трудностей, для экспериментальной медицины есть препятствия, зависящие от недостатков методики, от дурных привычек ума или от некоторых ложных идей». И действительно, очень большая трудность и сложность клинических и лабораторных исследований по биотерапии злокачественных опухолей заключалась не только и не столько в преодолении с большой потерей труда и терпения экспериментальных задач, но и в том, что одновременно приходилось пересматривать некоторые привычные и прочно укоренившиеся представления о природе, свойствах, развитии злокачественных опухолей и принципах их терапии. Мы должны были, хотим мы этого или не хотим, разбирать и преодолевать ряд теоретических положений общего учения об опухолях, иначе не было надежды ни понять итоги наблюдений, ни возможности хотя бы немного продвинуться вперед среди многообразных и часто противоречивых, а еще чаще неудачных опытов.

Хочется особо подчеркнуть, что мы никогда не смогли бы осмыслить процесс обратного развития опухолей, если бы не пришли к убеждению, что замечательная теория Мечникова — учение о защитной роли макрофагов в ее классической форме — имеет полную силу и в онкологии, области, где это учение или недооценивалось или полностью игнорировалось.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

I часть

ДЕЙСТВИЕ РАЗЛИЧНЫХ МИКРОБНЫХ ПРОДУКТОВ НА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ И КЛИНИКЕ

Почти 25 лет назад у нас в Москве началась работа коллектива исследователей в новом направлении в области лечения рака — биотерапии с целью использовать для лечения определенные продукты микробных клеток, т. е. такие вещества, которые много позднее получили название антибиотиков.

За последние годы идеи биотерапии все больше и больше проникают в сознание ученых, работающих в области экспериментальной терапии рака. Многие согласятся с тем, что пишет известный итальянский онколог Рондони (1948): «В настоящее время начинают признавать существование определенных микробов, продукты которых могут избирательно действовать на злокачественые опухоли». И, действительно, за последние годы появилась обширная литература, свидетельствующая, что в различных странах многие ученые заняты поисками противораковых препаратов микробного происхождения. Так, например, в далеко не полном обзоре Рейлли (Reilly, 1953), названном «Микробиология и терапия рака», приведено 146 недавно опубликованных исследований в области биотерапии рака, посвященных поискам противораковых антибиотиков. Работы подобного рода ведутся относительно давно и по разным направлениям. Каждый удачный поиск может послужить исходной точкой для более значительных исследований. Обзору этих работ, главным образом последнего десятилетия, и посвящена настоящая глава.

1. СОВРЕМЕННОЕ ПОЛОЖЕНИЕ ВОПРОСА О ЛЕЧЕНИИ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ПО МЕТОДУ КОЛЕЯ

В 1896 году в журнале «Современная Медицина» появилась обширная статья доктора Я. Б. Эйгера, которая ознакомила русские врачебные круги *с первыми опытами* лечения раковых больных прививками рожи и, главным образом, токсинами Колея. В заключение своей статьи Я. Б. Эйгер писал: *«Вывод наш таков, что токсинотерапия заслуживает дальнейшей разработки. Этот способ лечения должен применяться преимущественно при саркомах, и именно при таких, которые оперировать нельзя».* Со времени появления этой статьи прошло полвека. Это направление продолжало бороться с огромными трудностями далеко еще не разрешенных научных проблем. В развитии этой проблемы имя Колея (Coley, 1891—1935) особо отмечено за свою принципиальную стойкость и последовательность.

* * *

Лечение злокачественных опухолей бактериальными токсинами основано на том наблюдении, что новообразования, почти всех типов регрессируют в *отдельных случаях* под влиянием острых бактериальных

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

инфекций, в особенности—рожи. В литературе отмечены случаи, когда это действие было настолько сильным, что обусловливало клиническое выздоровление. Начиная с 1891 г., Колей пытался вызвать, в целях терапии, рожистое воспаление у 10 пациентов с неоперабильными опухолями. Встретившись с большими трудностями, Колей стал испытывать культуры стрептококков, стерилизованные нагреванием или фильтрацией, но опыты были безрезультатными. В 1892 г. Колей, узнав из литературы, что B. prodigiosum или его токсины усиливают вирулентность других микробов, включил их в препарат, получивший известность как «смешанные токсины Колея». Здесь уместно напомнить, что еще в 1886 г. Н. Ф. Гамалея впервые отметил действие B. prodigiosum на ракового больного. Им были приготовлены убитые культуры, которые вводились неоперабильной больной. Под влиянием действия B. prodigiosum наблюдалось значительное улучшение ее состояния.

Микробиологи изготовили для Колея ряд различных модификаций так называемых «смешанных токсинов», которые и применялись в клинике. Колей всегда предпочитал *локальные инъекции*, так как полагал, что эффект получается более быстрый и определенный, чем при подкожном и удаленном от опухоли вспрыскивании. Наибольшее число успешных результатов с опухолями различных типов было получено в период с 1906 по 1912 г., когда применялись сильные и стойкие препараты, изготовленные Трэси. Только после смерти Колея в 1936 г. уже другие исследователи выяснили, что для наибольшей эффективности токсины должны как можно скорее попадать в опухоль через кровяной поток, раньше, чем они нейтрализуются тканями. Это объясняет почему интратуморальные и интравенозные инъекции вызывают более быстрое разрушение опухолей. Однако применение метода Колея, наряду с единичными успехами, натолкнулось на многие трудности и явные неудачи. Интерес врачей к «смешанным токсинам» постепенно падал.

Метод Колея был детально рассмотрен Э. Колей-Наутс, Свифт и В Колей (1946). Они установили, что со времени начала применения данного метода в 1894 г. использовались по крайней мере пятнадцать различных препаратов «токсинов Колея», из которых только три оказались более активными, чем остальные. Техника применения препарата широко варьировала в отношении способа введения дозировки, частоты и продолжительности лечения. Единственный препарат, который можно было получить в США с 1921 г., был *весьма* слабым и *потому применение метода в этот позднейший период было в большинстве случаев гораздо менее эффективным, чем в предыдущие годы*». Поэтому—полагают вышеназванные авторы — «большинство врачей современного поколения *не видело замечательных результатов, полученных сначала*». Наутс, Свифт и Б. Колей собрали итоги наблюдений, начиная с 1892 г., над 484 раковыми больными, из них почти половина наблюдений принадлежит д-ру Колею. Сюда были включены также 65 случаев в которых имели значение инфекции, главным образом рожа, вызывавшие регрессию злокачественных опухолей различных типов. Более чем в 88% изученных случаев диагнозы основывались на надежных микроскопических, равно как и клинических или рентгенологических показателях.

Мы должны подчеркнуть, что наибольшее число положительных случаев лечения по методу Колея падает *не на последние 20 лет*. Создается впечатление, что метод не совершенствовался, а по каким-то непонятным причинам (или же по вполне понятным: выросла критическая строгость в оценке результатов и в диагностике заболеваний) деградировал. Мы думаем, что — как все непонятное—этот процесс заслуживает анализа.

Когда думаешь о причинах, обусловивших неуспех «смешанных токсинов» Колея, то, конечно, нельзя не признать тех факторов, на которые ссылаются Э. Колей-Наутс, Свифт и Б. Колей—неудачи с получением стандартных и активных препаратов для массового использования, неразработанность методов применения «смешанных токсинов», неучтенные влияния сопутствующих методов лечения и т. д. и т. п.,—все это верно и важно, но кажется, что не эти обстоятельства были решающими. Кардинальным моментом в судьбе «смешанных токсинов» было, по-видимому, *полное отсутствие соответствующей экспериментально-онкологической работы на таком большом для развития науки отрезке времени, как период с 1907 по 1930 гг.* И в силу этого создалась ситуация, когда Колей и ряд его последователей, стремились разрешить вопрос о значении «смешанных токсинов» в терапии злокачественных опухолей только на путях *клинической эмпирии*, в полном отрыве от экспериментально-онкологических исследований и, что не менее важно, на основе совершенно недостаточных микробиологических работ в области изучения свойств рожистого стрептококка и B. prodigiosum.

Все эти слабые стороны проблемы клинического и экспериментального освоения «смешанных токсинов» Колея никак не компенсировались малоудовлетворительными успехами технологического освоения изготовления стандартных препаратов из микробных тел, хотя этой задачей занимались такие крупные организации, как Листеровский институт в Англии или фармацевтическая фирма Парк, Дэвис и К° в США и другие лаборатории, которые не смогли приготовить за 40 лет почти непрестанных попыток и поисков стандартные, устойчивые и достаточно эффективные и одновременно минимально токсичные биопрепараты типа «смешанных токсинов».

Для решения вопроса—имеется ли *зерно истины* в многочисленных работах, посвященных роли стрептококковой инфекции и стрептококковых токсинов при лечении рака, — по нашему предложению, Ю. М. Михайловой было предпринято специальное исследование. Эксперименты проводились в двух направлениях:

1. Исследование действия стрептококкового экзотоксина на саркому Крокера.

2. Исследование действия стрептококковых лизатов на ту же опухоль. Было использовано 24 различных штамма стрептококков, полученных из Контрольного института им. Тарасевича.

Из всех приведенных опытов Ю. М. Михайловой можно сделать следующие выводы:

1. Скарлатинозный стрептококковый токсин *не влияет* на развитие саркомы Крокера.

2. Лизаты из смеси различных штаммов стрептококков, приготовленные по Грассе, оказывают задерживающее влияние на развитие саркомы Крокера.

3. Лизаты, приготовленные из смеси различных штаммов стрептококков путем длительного выращивания в бульонной культуре, оказывают задерживающее влияние на развитие саркомы Крокера.

4. Сравнивая действие стрептококковых лизатов, приготовленных по Грассе, с действием лизатов, приготовленных путем длительного выращивания в питательной среде, можно сделать вывод, что лизаты, приготовленные последним способом, *более активны*, чем лизаты, приготовленные по способу Грассе.

5. Активность препарата очевидно не обусловливается суммарным воздействием на саркому Крокера различных штаммов стрептококка, которые сами взятые в отдельности не обладают ингибиторным действием.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Действие препарата на развитие саркомы Крокера зависит *от активности отдельных штаммов стрептококка.*

6. Ингибиторное действие лизата на саркому Крокера зависит *не* от *действия неспецифических белков, а от специфического активного начала,* содержащегося в лизате, так как ряд стрептококковых лизатов (штаммы 4544, 4542 и ряд других) не оказывает активного действия на саркому Крокера.

В трех различных опытах с действием стрептококковых лизатов отношение среднего веса опухолей в контроле и опыте было: в контроле 3,8; 3,8; 1,6; соответственно в опыте 1,5; 2,1; 1,3.

Из этих исследований с несомненностью следует также, что все споры и сомнения вокруг активности стрептококковых токсинов, по крайней мере в эксперименте, обусловливались недостаточно дифференцированным анализом свойств весьма сложной группы стрептококков. По всей видимости, только отдельные *штаммы стрептококков действительно могут содержать вещества, действующие тормозящим образом, хотя и не очень резко, на развитие перевиваемой саркомы мышей.* Тем самым доказывается, что отдельные и далеко не частые наблюдения отечественных и зарубежных врачей над тормозящим действием рожистого воспаления на развитие злокачественных опухолей человека могут найти свое экспериментальное обоснование в опытах Ю. М. Михайловой.

2. ПОЛИСАХАРИД B. PRODIGIOSUM И ПРОДУКТЫ НЕКОТОРЫХ ДРУГИХ ГРАМОТРИЦАТЕЛЬНЫХ БАКТЕРИЙ

Интерес к изучению бактериальных токсинов в экспериментальной онкологии оживился в связи с опытами Граца и Линца, которые показали, что фильтраты культур B. coli вызывают геморрагический некроз в опухолях морской свинки без предварительных сенсибилизирующих инъекций. Дюран-Рейнальс (1933) справедливо указал, что эти опыты, помимо их общего значения, особо интересны по двум соображениям: а) у мышей обычно не наблюдается локальной реактивности ткани и, по-видимому, особые условия в опухоли обеспечивают чувствительность ее сосудов к токсинам; б) состояние реактивности в опухоли как у чувствительных, так и нечувствительных животных является постоянным, и подготовительных инъекций не требуется, как это необходимо в случае типичного воспроизведения феномена Шварцмана у кроликов и морских свинок. Описанные сосудистые реакции наблюдаются только в злокачественных и быстро растущих опухолях. Дюран-Рейнальс считает, что эти явления обусловливаются двумя факторами: а) внутренним, зависящим от чувствительности самой опухоли, б) внешним, зависящим от активности и способа введения токсина. Эти факты показывают, что сосуды, вновь сформировавшиеся в злокачественных опухолях, чрезвычайно чувствительны к бактериальным токсинам, что обусловливает уязвимость опухолей, и можно, используя это свойство опухолей, добиться их регрессии.

В аналогичных экспериментах Андервонт (1939) нашел, что перевивающиеся опухоли регрессируют под влиянием инъекций только тогда, когда в опухоли происходят значительные геморрагии: регрессия прямо пропорциональна размерам вызванного кровоизлияния. Если же поражен только центр опухоли, то рост на периферии не нарушается.

Следующий этап в изучении действия бактериальных продуктов связан с работами Шера и его сотрудников (1943 г., 1944 г.), выделивших из культур B. prodigiosum активные фракции, богатые полисахаридами (лучшие препараты давали отрицательную реакцию на протеин).

Шер экспериментировал с опухолями мышей, вызванными канцерогенными веществами. Почти все изученные опухоли были саркомами. В этих опытах мышам вводилось по 0,4 *мл* препарата с очень активной полисахаридной фракцией. Получавшийся геморрагический эффект мог быть точно учтен. Только небольшое число опухолей оказалось рефрактерным. В большинстве случаев наблюдалось ясно выраженное подавление роста опухолей, а во многих случаях полная регрессия. Однако опухоли могли возобновлять свой рост и в дальнейшем убить мышь. Изменение в опухоли наступало, как правило, через несколько часов после инъекции. После повторных инъекций опухоль становилась отечной. Микроскопические наблюдения Шера подтвердили данные других исследователей: геморрагии не наблюдаются в нормальных тканях, а только в опухолях. Происходящие при этом цитологические изменения в клетках опухолей были предметом особого исследования Diller (1947). В дальнейшем Шер совместно с Брюсом испытали полученный им высокоактивный полисахаридный препарат для лечения больных со злокачественными опухолями. Это были неоперабильные опухоли с широко распространенными метастазами, не поддавшиеся лучевой терапии. Инъекции полисахарида делались ежедневно в течение 5 дней. Все больные умерли через разные промежутки. Нельзя было установить каких-либо заметных изменений в опухолях.

Шер и его сотрудники должны были признать, что клинические наблюдения не подтвердили предположения о том, что полисахарид B. prodigiosum может быть рекомендован для лечения злокачественных опухолей. Этот негативный результат не приостановил дальнейших работ Шера и его сотрудников с полисахаридной фракцией B. prodigiosum, об этом свидетельствует доклад на Международном конгрессе по раку в 1947 г.

В последних научных сообщениях мы видим, что первые неудачные опыты лечения больных не остановили исследователей. В своей работе Корей-Диллер упоминает о 16 больных, леченных полисахаридом из B. prodigiosum. Более подробные данные имеются в работе Оакей (1947), который описывает реакции девяти больных злокачественными опухолями на инъекции полисахарида B. prodigiosum. Типы опухолей были: лимфосаркома, саркома с веретенообразными клетками, метастазирующая опухоль Юинга, фибросаркома, гемаангиобластома, множественная злокачественная меланома и один случай лейкемии. Ни одна из опухолей не была полностью разрушена, однако в большинстве их наблюдались изменения в размерах и консистенции.

Таким образом, эти исследования в биотерапии злокачественных опухолей никак нельзя считать исчерпанными.

Обнадеживающие успехи в экспериментальном применении активных фракций B. prodigiosum не нашли покуда своего завершения в процессе клинического испытания. Шер и его сотрудники, учитывая весь свой прошлый опыт и результаты новых клинических опытов, избрали два основных пути для дальнейших поисков: 1) найти такие штаммы B. prodigiosum, в которых токсическая фракция была бы минимальной, а активная против рака была бы наиболее выражена; 2) найти методы, которые позволили бы снять столь быстро возникающий процесс иммунизации при введении полисахарида B. prodigiosum.

Некоторые факторы влияют на эффект, вызываемый полисахаридом B. prodigiosum. Так, например, аскорбиновая кислота подавляет геморрагический эффект, вызываемый бактериальными полисахаридами в трансплантированных опухолях (Andervont and Schimkin, 1939). Отсутствие же аскорбиновой кислоты в диэте подопытных животных усиливает ге-

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

моррагический эффект примерно в 5 раз по сравнению с опухолями контрольных животных (Eddy, Sokoloff, Fowells, 1952). Наконец, имеется определенная связь между высотой кровяного давления и явлениями разрушения в опухолях под влиянием бактериального токсина (Algire, Legallais, Anderson, 1952). Были попытки уменьшить токсичность полисахарида йодированием (Sack and Seligman, 1947, 1948), а также введением в его молекулу радиоактивного йода (Seligman, Shear, Leiter, Sweet, 1948). Но клинические наблюдения с этими препаратами не дали каких-либо обнадеживающих результатов. Таким образом, исследования над полисахаридом B. prodigiosum требуют еще очень большой и объединенной работы микробиологов и биохимиков. Только после завершения этих исследований можно будет вновь вернуться к клиническим испытаниям. Но поиски исследователей не ограничивались, как мы это увидим далее, изучением токсинов B. prodigiosum. Дело в том, что фактор, вызывающий геморрагию в опухолях, содержится не только в культурах B. prodigiosum. Ikawa, Koepfli, Mudd и Niemann (1952) изолировали из E. coli геморрагический фактор, представляющий собой полисахаридный комплекс, содержащий пептиды и фосфолипиды. После обработки трихлоруксусной кислотой удалось показать, что пептидная фракция не активна, а действием на опухоли обладает липо-полисахаридная фракция.

К работам, идейно связанным с исследованием токсина B. prodigiosum относятся работы Zahl и его сотрудников (1942--1943). Исследовав 100 штаммов от более 30 видов бактерий, они показали, что микроорганизмы, дающие «геморрагенные вещества», характеризуются следующими общими признаками: 1) они грамотрицательны; 2) содержат полный комплекс эндотоксинов (полный антиген); 3) похожи друг на друга по характеру патогенного действия, заключающегося в повреждении сосудов, нарушении углеводного обмена и раздражении слизистой оболочки кишечника. Zahl полагает, что вещества, вызывающие геморрагический эффект в опухолях, идентичны с полисахаридным комплексом эндотоксинного антигена. Если же организм мыши предварительно иммунизировать (опыты с эндотоксином Shigella paradysenteriae Flexner, Salmonella typhi murium), то опухоли у таких мышей становятся чрезвычайно резистентными к воздействию соответствующего эндотоксина, геморрагий в опухолях не наблюдается. Hutner и Zahl (1943) пришли к заключению, что токсины, вызывающие геморрагию в опухолях и связанные с комплексом *O*-антигенов, характерны для целого ряда грамотрицательных бактерий. Однако не только грамотрицательные бактерии могут служить источником антибластомных веществ, как это следует из опыта с дифтерийным токсином.

3. ДИФТЕРИЙНЫЙ ТОКСИН

Дифтерийный токсин, введенный в определенных дозах, действует не только задерживающе на развитие перевивающихся раковых опухолей у мышей и крыс, но и дает полное излечение у значительного числа подопытных животных (Роскин и Романова, 1938; Роскин и Хайкина, 1946; Клюева и Роскин, 1946). Дифтерийный токсин действует и на спонтанные опухоли мышей. В результате лечения 132 спонтанных опухолей 79 опухолей значительно уменьшились, 31 опухоль полностью исчезла, остановились в своем росте 13 опухолей, увеличились только 9 из 132. Существенно, что у леченных мышей, в отличие от контрольных, метастазы, как правило, отсутствовали: дифтерийный токсин действует не только на основную опухоль, но и на метастазы. Как известно, мыши рефрактерны к дифтерийному токсину, но злокачественно измененные мышиные

клетки становятся чувствительными к дифтерийному токсину. Можно было бы думать, что механизм действия токсина из B. prodigiosum и дифтерийного токсина тождественен или, по крайне мере, сходен. Но это не так, что ясно видно из следующего сопоставления:

Действие токсина B. prodigiosum на раковых мышей	*Действие дифтерийного токсина на раковых мышей*
1) Активные дозы токсичны	1) Активные дозы не токсичны
2) Введение вызывает у мышей состояние, подобное шоку	2) Введение не вызывает видимой реакции
3) При повторных дозах эффект уменьшается	3) При повторных дозах эффект нарастает
4) Вызывает большие геморрагии в опухоли	4) Геморрагии, как правило, отсутствуют
5) Некроз раковых клеток происходит в результате нарушения сосудистой сети опухоли, т. е. как явление вторичное	5) Наблюдается «плавление» обширных участков злокачественной ткани
6) В иммунном организме эффект отсутствует	6) Иммунное состояние организма не мешает действию на опухоль

Таким образом, характер действия этих токсинов на злокачественные опухоли совершенно различен: в опухолях наблюдаются два разных феномена.

Эти различия связаны, надо полагать с различной химической природой токсина B. prodigiosum и дифтерийного токсина: первый — полисахарид, второй—имеет белковую природу. Эти опыты оставляют открытым вопрос о реакции злокачественной опухоли на дифтерийный токсин в организме, не обладающем видовым иммунитетом к дифтерийной инфекции. Каково будет влияние этого токсина на раковую опухоль в организме, не имеющем естественных физиологических факторов защиты и вместе с тем поражаемом раком? Возможно ли в таком организме искусственным путем создать состояние, при котором ранимой останется только злокачественная опухоль, а нормальные ткани будут защищены от разрушительного действия токсина? Этой цели были посвящены опыты Н. Г. Клюевой и Э. М. Гинцбург (1949) по лечению рака Браун-Пирс у кроликов (высоко чувствительных к дифтерийной инфекции), предварительно иммунизированных. Эксперименты показали, что дифтерийный токсин подавляет развитие рака Браун-Пирс. Действие токсина проявляется наиболее эффективно при использовании оптимальных доз. Чрезмерно большие дозы, как и чрезмерно малые, или не оказывают действия, или влияют лишь в отдельных случаях (оптимальная доза—150—200 Dlm на курс инъекций). Наши знания о природе раковых опухолей столь ограничены, что не легко анализировать тот примечательный факт, что в организме, иммунном к дифтерийному токсину, последний достигает раковой опухоли и разрушает ее, не затрагивая нормальных тканей. На первый взгляд казалось бы более логичным ожидать, что токсин в гипериммунном организме будет связываться специфическим антитоксином и, будучи нейтрализованным, потеряет свою способность повреждать раковые клетки так же, как он теряет в этих условиях способность повреждать нормальные ткани организма. Не подлежит сомнению, что токсин в действительности связывается антитоксином, ибо в противном случае подопытные животные должны были бы погибнуть при типичной картине дифтерийной интоксикации. Однако кролики не обнаруживают никаких признаков дифтерийной интоксикации. Почему же при этом разрушаются раковые клетки? Можно предположить, что иммунологическая реакция, возникшая в нормальных органах, не развивается в опухоли в силу ареактивности, иммунологической инертности раковых клеток. Однако и при

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

этом допущении остается неясным вопрос о том, как проникает токсин в опухоли через иммунные барьеры, встречая на своем пути специфический антитоксин. Остается предположить, что связывание токсина антитоксином не сопровождается потерей антибластомных свойств токсином. Это предположение допустимо также и потому, что соединение «токсин—антитоксин» является по своему характеру не химическим, а адсорбционным, в котором свойства токсина в отношении раковой опухоли не меняются. Но как объяснить обратную зависимость между количеством введенного токсина и его ингибиторным эффектом? Наблюдения показывают, что ингибиторное действие дифтерийного токсина на раковую опухоль представляет собой биологическую реакцию, возникающую и развивающуюся не изолированно, а при участии физиологических механизмов организма. Еще в опытах, описанных ранее (1946), мы убедились, что блокада РЭС, экстирпация селезенки тормозят канцеролитический эффект биологического противоракового препарата, приостанавливая процесс обратного развития опухоли. Опыты показывают, что избыток токсина прорывает иммунные барьеры, подавляет защитную систему. В условиях угнетения иммунобиологической активности организма влияние дифтерийного токсина не может проявиться.

4. ЛИЗАТЫ И ФИЛЬТРАТЫ НЕКОТОРЫХ ДРУГИХ БАКТЕРИЙ

Среди работ последнего десятилетия следует выделить исследования Фолльмара и Кнелля (1944), использовавших в поисках антибластомных веществ микробного происхождения обширную коллекцию бактериальных штаммов. Фильтраты и лизаты большого числа бактерий прибавлялись непосредственно к культурам злокачественной ткани вне организма или же маленькие кусочки опухолей ткани предварительно помещались на 24—48 часов в лизаты микробов, а затем проводились наблюдения над ростом таких злокачественных тканей в условиях культур вне организма. Опыты показали, что особой активностью в отношении культур раковой ткани обладают лизаты следующих пяти видов: B. subtilis, B. coli, B. disenteriae Flexner A., Streptoc. Sg. 104, Streptoc. ovalis. Здесь же надо отметить, что все эти опыты трудно повторимы для других исследователей, так как описанные свойства некоторых видов бактерий присущи *только вышеуказанным штаммам, имеющим свой лабораторный* шифр. Перед исследователями возник вопрос о природе веществ, активно действовавших на раковые клетки. Поэтому был поставлен опыт с кипячением в течение 15 минут лизатов и фильтратов. При этом препараты *не теряли* активности против раковых клеток, а в некоторых случаях она даже усилилась, кроме лизата B. subtilis, где активность уменьшилась. Надо также указать, что обработка коли-лизата рентгеном и ультрафиолетовыми лучами не уничтожала его активности.

Коли-лизат оказался устойчивым к действию едкого натра (5 : 1) и нормальной соляной кислоты (24 часа в термостате, а затем нейтрализация). Обработка пепсином или трипсином также не уменьшила активности коли-лизата. Все эти опыты Фолльмара и Кнелля показывают, что активные вещества, действовавшие на раковые клетки, не являются ферментами бактериальных клеток, так как активное вещество выдерживает кипячение. Поэтому можно думать о различных составных частях бактериальной клетки, точнее покуда не определенных. Из опытов с ультрафильтрацией можно заключить, что активное вещество высокомолекулярно или связано с высокомолекулярным носителем. К сказанному надо добавить, что вопрос о действии названных микробных препаратов на экспериментальные опухоли был почти не затронут в работе Фолльмара

и Кнелля, хотя повседневный опыт учит нас, что вопрос об антибластомных свойствах того или иного антибиотика никак не может быть решен только с помощью опытов с культурами злокачественной ткани.

Среди более новых исследований укажем на работу В. Б. Фреймана (1952), который показал, что введение некоторых лизатов золотистого стафилококка непосредственно в саркому Крокера или вблизи нее вызывает некроз, распад и рассасывание значительного числа опухолей. Однако лизаты различных штаммов стафилококка обладают различной степенью некротического действия. Полисахаридная фракция стафилококка, в отличие от белковой фракции вызывает распад или задержку в развитии мышиных опухолей, особенно заметную при внутривенном введении. Далее Фрейман отмечает, что полисахаридная фракция стафилококка обладает ясно выраженным тропизмом к опухолевой ткани. Эти данные расходятся с результатами наблюдений Грабченко и Подильчак (1952). Эти противоречия, вероятно, находят свое объяснение в использовании разных штаммов микробов и в различной постановке опытов. По-видимому, это замечание относится и к отрицательным результатам опытов Заевой (1953) по лечению опухолей мышей некоторыми бактериальными токсинами.

5. ДЕЙСТВИЕ МИКРОБНОГО ПРЕПАРАТА 221 НА ПЕРЕВИВАЕМЫЕ И СПОНТАННЫЕ ОПУХОЛИ МЫШЕЙ

В процессе поисков новых биотерапевтических противораковых препаратов микробного происхождения мы смогли приготовить из B. subtilis так называемый препарат 221. Уже первые опыты, проведенные совместно с С. Н. Миловановой на саркоме Крокера, показали значительную эффективность этого препарата при применении его по обычной схеме испытания противораковых препаратов микробного происхождения: в начале прививается опухоль, а спустя сутки начинаются инъекции препарата. Эти опыты позволили перейти к испытаниям препарата на спонтанных опухолях мышей, для чего были взяты 21 мышь, имевшие опухоли весьма больших размеров. Результаты применения препарата 221 на спонтанных опухолях: опухоли увеличись у 6 мышей, стабилизировались у 6 мышей, уменьшились — у 8 мышей.

№№ мышей	Первоначальный размер опухоли	Конечный размер опухоли	Длительность лечения в днях
3	2,0×1,6	1,5×1,5	28
8	1,9×1,9	горошина	25
9	а) 1,5×1,4	1,0×0,8	17
	б) горошина	опухоль исчезла	
12	1,8×1,2	1,2×1,0	14
14	3,0×1,9	2,0×1,4	26
19	1,1×0,9	0,7×0,7	8
24	1,6×1,4	1,1×0,7	19
5	2,3×1,6	1,4×1,4	31

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Опухоли, уменьшившиеся под влиянием препарата 221, были подвергнуты гистологическому изучению. При действии препарата 221 особо выступает образование обширных полостей, заполненных серозно-кровянистым содержимым. Нарушения, возникающие в опухоли, влекут за собой и изменения раковых клеток, уменьшение ядер, падение числа митозов или полное их прекращение. Суммируя гистологические наблюдения, мы должны особо отметить, что микроскопическая картина опухолей, леченных препаратом 221, существенно отличается от того, что описано нами для опухолей, подвергавшихся действию шизотрипанного препарата.

Приведенные опыты полезно сопоставить с наблюдениями Gregori (1950), который показал, что под влиянием антибиотика из B. subtilis происходит разрушение «вируса рака». Этот процесс Gregori наблюдал в электронном микроскопе на раковых клетках in vitro. Химически и с помощью электрофореза было получено из экстракта бактерий кристаллическое вещество, названное «магнезиум трацинат». Такие кристаллы давались 8 больным с далеко зашедшим раковым процессом, причем наблюдалось клиническое улучшение.

6. ВЛИЯНИЕ БАКТЕРИОФАГА НА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

За последние годы исследования по противораковым антибиотикам охватили не только различные виды бацилл, но изучению были подвергнуты бактериофаг и другие вирусы.

Проводя эксперименты с коли-бактериофагом, Блох (1940) мог заметить, что фаг сохраняется в тканях мышиного рака и куриной саркомы дольше, чем в нормальных тканях, причем некоторые опухоли теряли способность к последующим перевивкам. Однако Кох (1943) не мог подтвердить эти наблюдения. В то же время Фолльмар и Кнелль (1944) изучая действие коли-бактериофага на мышиные опухоли, пришли к выводу, что он оказывает тормозящее действие на раковую ткань. По нашему предложению, Ю. М. Михайлова провела исследование действия дизентерийного бактериофага (полученного из Института им. Мечникова) на саркому 180: подопытным мышам в течение 10 дней, начиная со дня прививки опухоли, вводился дизентерийный бактериофаг в дозе 0,2 *мл* в область, отдаленную от места прививки саркомы. Опыты позволили Ю. М. Михайловой сделать следующие выводы: 1) под влиянием дизентерийного бактериофага наблюдается задержка в развитии саркомы, однако остановки роста опухоли не наблюдается; 2) инактивированный теплом бактериофаг не оказывает тормозящего действия на развитие саркомы 180. К этому мы должны прибавить, что выводы из работы Ю. М. Михайловой не могут ограничиваться простой констатацией заметного ингибиторного эффекта на опухоль. Как известно, большое число веществ разной химической природы оказывает в той или иной мере подавляющее действие на экспериментальные опухоли. Однако, если мы станем на точку зрения, что бактериофаг является живым существом, то весь вопрос предстанет перед нами в ином и более значительном виде, так как в этом случае мы подходим к одной из глубочайших биологических проблем — к проблеме биологических антагонистов, вне зависимости от того, как мы пожелаем эту проблему рассматривать: как проблему антагонизма между бактериофагом и раковой клеткой или как проблему антагонизма между гипотетическим вирусом раковой опухоли и бактериофагом Несмотря на большое теоретическое, а возможно и клиническое значение работ с бактериофагом для онкологии, эти исследования только начаты.

7. ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ВИРУСОВ НА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Еще Левадити и Николау (1922) показали, что некоторые вирусы (желтой лихорадки, вакцины куриной чумы) могут избирательно собираться в опухолях. Другие исследователи установили, что фильтрующиеся вирусы могут инфицировать злокачественные опухоли и существовать в них длительное время. Это обстоятельство позволяет думать, что злокачественные клетки не способны вырабатывать иммунитет к ряду фильтрующихся вирусов. Присутствие названных вирусов в опухолевой ткани не влияет заметно на развитие опухоли и, по-видимому, жизнь злокачественных клеток остается без каких-либо заметных изменений. Однако в своей работе Эндрюс (1940) указывает, что в результате присутствия в опухоли вируса размножение раковых клеток может быть несколько угнетено. Московский исследователь Р. Шен (1949), изучая проблему симбиоза вирусов со злокачественными опухолями, установила, что вирус шотландского энцефалита активно размножается в саркомных клетках мыши и при этом несколько снижает пролиферативную способность опухоли при последующих перевивках свежим мышам. Вирус американского энцефалита размножается в саркомных и раковых опухолях мыши, но не препятствует дальнейшему развитию опухоли.

Р. Шен наблюдала, что под влиянием вируса в саркомных и раковых опухолях рано начинаются явления распада; иногда наступает вакуолизация и снижается степень окрашиваемости опухолевых клеток. Однако рядом с дегенеративными клетками имеются в изобилии хорошо сохранившиеся злокачественные клетки, многие из них — в состоянии активного деления. К этому Р. Шен добавляет, что присутствие вируса в опухолевой ткани не вызывает, как правило, воспалительных явлений.

Турнер и Милликен (1947), подробно изучив влияние вируса оспы на саркому 180, делают два основных вывода: во-первых, оспенный вирус может обладать значительным сродством к злокачественной опухоли, и в пределах опухоли он может достигать высокой концентрации, сохраняющейся в течение необычайно продолжительного времени, не нанося очевидного вреда хозяину; во-вторых, после пересадки опухоль с большим количеством вируса растет медленнее, чем это бывает обычно. Что же касается размножения вируса в неопластических клетках, то хорошо известна способность вирусов концентрироваться в быстро размножающихся нормальных тканях, зрелых и эмбриональных.

Далее надо указать, что и вирусы гриппа и герпеса (Moor, 1949), несмотря на то, что они действительно могут избирательно собираться и существовать в злокачественных тканях, не оказывают достаточно заметного влияния на рост и развитие экспериментальных опухолей. Совершенно иные результаты, чем в вышеизложенных работах, были получены в опытах (Г. Роскин и А. Ванаг, 1950—51), когда мыши с привитой саркомой 180 были заражены вирусом дальневосточного энцефалита. Мышам на следующий день после пересадки опухоли вводилась внутрибрюшинно заранее оттитрованная сублетальная доза вируса дальневосточного энцефалита. Эти опыты позволили установить следующее:

1. Вирус дальневосточного энцефалита избирательно концентрируется в злокачественных опухолях.

2. Под влиянием вируса происходит резкое подавление роста опухолей или их полное исчезновение; так, например, в одном из опытов из 15 привитых сарком опухоли заметно развились в одном случае, в 7 случаях — имели едва определимые размеры маленького зерна (вес их

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Опухоли, уменьшившиеся под влиянием препарата 221, были подвергнуты гистологическому изучению. При действии препарата 221 особо выступает образование обширных полостей, заполненных серозно-кровянистым содержимым. Нарушения, возникающие в опухоли, влекут за собой и изменения раковых клеток, уменьшение ядер, падение числа митозов или полное их прекращение. Суммируя гистологические наблюдения, мы должны особо отметить, что микроскопическая картина опухолей, леченных препаратом 221, существенно отличается от того, что описано нами для опухолей, подвергавшихся действию шизотрипанного препарата.

Приведенные опыты полезно сопоставить с наблюдениями Gregori (1950), который показал, что под влиянием антибиотика из B. subtilis происходит разрушение «вируса рака». Этот процесс Gregori наблюдал в электронном микроскопе на раковых клетках in vitro. Химически и с помощью электрофореза было получено из экстракта бактерий кристаллическое вещество, названное «магнезиум трацинат». Такие кристаллы давались 8 больным с далеко зашедшим раковым процессом, причем наблюдалось клиническое улучшение.

6. ВЛИЯНИЕ БАКТЕРИОФАГА НА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

За последние годы исследования по противораковым антибиотикам охватили не только различные виды бацилл, но изучению были подвергнуты бактериофаг и другие вирусы.

Проводя эксперименты с коли-бактериофагом, Блох (1940) мог заметить, что фаг сохраняется в тканях мышиного рака и куриной саркомы дольше, чем в нормальных тканях, причем некоторые опухоли теряли способность к последующим перевивкам. Однако Кох (1943) не мог подтвердить эти наблюдения. В то же время Фолльмар и Кнелль (1944) изучая действие коли-бактериофага на мышиные опухоли, пришли к выводу, что он оказывает тормозящее действие на раковую ткань. По нашему предложению, Ю. М. Михайлова провела исследование действия дизентерийного бактериофага (полученного из Института им. Мечникова) на саркому 180: подопытным мышам в течение 10 дней, начиная со дня прививки опухоли, вводился дизентерийный бактериофаг в дозе 0,2 *мл* в область, отдаленную от места прививки саркомы. Опыты позволили Ю. М. Михайловой сделать следующие выводы: 1) под влиянием дизентерийного бактериофага наблюдается задержка в развитии саркомы, однако остановки роста опухоли не наблюдается; 2) инактивированный теплом бактериофаг не оказывает тормозящего действия на развитие саркомы 180. К этому мы должны прибавить, что выводы из работы Ю. М. Михайловой не могут ограничиваться простой констатацией заметного ингибиторного эффекта на опухоль. Как известно, большое число веществ разной химической природы оказывает в той или иной мере подавляющее действие на экспериментальные опухоли. Однако, если мы станем на точку зрения, что бактериофаг является живым существом, то весь вопрос предстанет перед нами в ином и более значительном виде, так как в этом случае мы подходим к одной из глубочайших биологических проблем — к проблеме биологических антагонистов, вне зависимости от того, как мы пожелаем эту проблему рассматривать: как проблему антагонизма между бактериофагом и раковой клеткой или как проблему антагонизма между гипотетическим вирусом раковой опухоли и бактериофагом. Несмотря на большое теоретическое, а возможно и клиническое значение работ с бактериофагом для онкологии, эти исследования только начаты.

7. ВЛИЯНИЕ НЕКОТОРЫХ ВИРУСОВ НА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Еще Левадити и Николау (1922) показали, что некоторые вирусы (желтой лихорадки, вакцины куриной чумы) могут избирательно собираться в опухолях. Другие исследователи установили, что фильтрующиеся вирусы могут инфицировать злокачественные опухоли и существовать в них длительное время. Это обстоятельство позволяет думать, что злокачественные клетки не способны вырабатывать иммунитет к ряду фильтрующихся вирусов. Присутствие названных вирусов в опухолевой ткани не влияет заметно на развитие опухоли и, по-видимому, жизнь злокачественных клеток остается без каких-либо заметных изменений. Однако в своей работе Эндрюс (1940) указывает, что в результате присутствия в опухоли вируса размножение раковых клеток может быть несколько угнетено. Московский исследователь Р. Шен (1949), изучая проблему симбиоза вирусов со злокачественными опухолями, установила, что вирус шотландского энцефалита активно размножается в саркомных клетках мыши и при этом несколько снижает пролиферативную способность опухоли при последующих перевивках свежим мышам. Вирус американского энцефалита размножается в саркомных и раковых опухолях мыши, но не препятствует дальнейшему развитию опухоли.

Р. Шен наблюдала, что под влиянием вируса в саркомных и раковых опухолях рано начинаются явления распада; иногда наступает вакуолизация и снижается степень окрашиваемости опухолевых клеток. Однако рядом с дегенеративными клетками имеются в изобилии хорошо сохранившиеся злокачественные клетки, многие из них — в состоянии активного деления. К этому Р. Шен добавляет, что присутствие вируса в опухолевой ткани не вызывает, как правило, воспалительных явлений.

Турнер и Милликен (1947), подробно изучив влияние вируса оспы на саркому 180, делают два основных вывода: во-первых, оспенный вирус может обладать значительным сродством к злокачественной опухоли, и в пределах опухоли он может достигать высокой концентрации, сохраняющейся в течение необычайно продолжительного времени, не нанося очевидного вреда хозяину; во-вторых, после пересадки опухоль с большим количеством вируса растет медленнее, чем это бывает обычно. Что же касается размножения вируса в неопластических клетках, то хорошо известна способность вирусов концентрироваться в быстро размножающихся нормальных тканях, зрелых и эмбриональных.

Далее надо указать, что и вирусы гриппа и герпеса (Moor, 1949), несмотря на то, что они действительно могут избирательно собираться и существовать в злокачественных тканях, не оказывают достаточно заметного влияния на рост и развитие экспериментальных опухолей. Совершенно иные результаты, чем в вышеизложенных работах, были получены в опытах (Г. Роскин и А. Ванаг, 1950—51), когда мыши с привитой саркомой 180 были заражены вирусом дальневосточного энцефалита. Мышам на следующий день после пересадки опухоли вводилась внутрибрюшинно заранее оттитрованная сублетальная доза вируса дальневосточного энцефалита. Эти опыты позволили установить следующее:

1. Вирус дальневосточного энцефалита избирательно концентрируется в злокачественных опухолях.

2. Под влиянием вируса происходит резкое подавление роста опухолей или их полное исчезновение; так, например, в одном из опытов из 15 привитых сарком опухоли заметно развились в одном случае, в 7 случаях — имели едва определимые размеры маленького зерна (вес их

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

к концу опыта не превышал 0,02—0,05 *г*), а у семи мышей — отсутствовали, в то время как в контроле опухоли росли нормально.

3. Действие вируса дальневосточного энцефалита на опухоли зависит от введенной дозы подопытному животному: только массивные (сублетальные) дозы оказывают четко выраженное противораковое действие.

4. Под влиянием вируса в клетках опухолей происходят глубокие гистофизиологические и цитологические изменения.

Во время проведения этого исследования мы смогли ознакомиться с работой Алисы Мур (Moor A., 1949), которая после долгих поисков вирусов, антагонистически действующих на опухоли, пришла к аналогичным с нами результатам: вирус дальневосточного энцефалита избирательно разрушает злокачественные клетки. Однако в опытах Мур активными были только летальные дозы вируса, а сублетальные дозы совершенно не влияли на рост саркомы 180, в то время как мы могли наблюдать резко выраженное подавление роста и при введении сублетальных доз вируса. Далее Мур установила, что введенный подкожно мышам вирус появляется сначала (притом в высокой концентрации) в опухоли; затем через 5 дней после заражения вирус концентрируется в равной мере и в опухоли и в мозгу. В серии работ Мур (1949, 1950, 1951, 1952) подробно исследовала влияние дальневосточного энцефалита на многие виды трансплантируемых опухолей. Этот вирус разрушает не только саркому 180. Из 13 различных опухолей полностью разрушались опухоли 5 типов: 1) фибросаркома MCl, вызванная метилхолантреном; 2) аденокарцинома молочных желез EO771; 3) саркома Г241; 4) карцинома 1025; 5) остеогенная саркома Ридвай; 6) нейробластома С 1300. На лимфосаркому и 2 штамма лейкемии вирус действовал слабо, а на остальные 5 опухолей (меланома Гардинга-Пасси, саркома Ма 387, чешуйчатоклеточная карцинома, саркома Вагнера) не действовал совсем. Перечисленные пять опухолей различались в том, что для некоторых требовались более значительные количества вируса, чтобы добиться уничтожения опухоли. Мур пишет, что причина различного действия на разные опухоли пока неизвестна; можно высказать только предположение о том, что клетки поражаемых опухолей должны содержать вещество, необходимое вирусу для размножения, и что разрушение раковых клеток имеет место тогда, когда вирус «начинает бороться» с клетками за это гипотетическое вещество. Поскольку данный вирус является нейротропным, можно ожидать, что подобное вещество должно находиться также и в нервных клетках. Далее Мур установила, что непрерывные пассажи вируса из опухоли в опухоль усиливают его способность разрушать саркому 180 (от 20% — до 100% привитых опухолей). Наоборот, пассажи через мозг ведут к постепенной утрате вирусом его онколитической активности. При длительных пассажах (80—90 пассажей) через остеогенные саркомы вирус начинал вызывать полный лизис опухоли, тогда как без предварительных пассажей вирус почти не действовал на нее. Работы Мур получили подтверждение и развитие в ряде исследований. Копровский и Нортон (Koprowski and Norton, 1950) показали, что подобным же действием обладают и некоторые другие нейротропные вирусы: вирус энцефалита Сен-Луи, японского энцефалита, венецуэльского энцефалита и вирус Западного Нила. Два последних вируса оказались активными по отношению к лимфосаркоме, остеогенным саркомам и эпителиоме EO 771. Buckley, Buckley и Snipes (1951), наблюдая действие вируса энцефалита Сен-Луи на саркому 180, установили, что этот вирус способен проникать в опухоль и размножаться в ней, но только в течение ограниченного периода времени. При введении вируса мышам с 4-дневными опухолями наблюдалось некоторое снижение темпа роста опухолей и заметное удлинение срока жизни раковых мышей. Под влиянием вируса в опухолевых клетках наблюдалось усиление явлений пикноза, снижение числа митозов, увеличение некротических участков. После пересадки, опухоли зараженные вирусом, не росли в 5 из 10 случаев, т. е. вирус заметно влиял на жизнеспособность опухолевой ткани саркомы 180. Шарплес, Давис и Кокс (Sharpless, Davies, Cox, 1950) нашли, что вирусы русского и западно-нильского энцефалита способны вызывать регрессию не только саркомы 180, но и злокачественных лимфоидных опухолей у кур, не причиняя последним никакого видимого вреда. Другие авторы (Southam, Bronstein, Webber, 1951) установили, что западно-нильский вирус способен временно подавлять развитие лейкемии у мышей, хотя и не удлиняет срока их жизни. Проведенные работы по действию вирусов на перевивающиеся опухоли не могли не натолкнуть на попытки использовать вирусы при лечении злокачественных новообразований у человека. Bierman и его сотрудники (1950) наблюдали положительное действие вируса кошачьего агранулоцитоза на течение лейкемии у людей. Higgins и Pack (1951), привив в целях лечения вакцину бешенства 30 больным меланомой, смогли наблюдать в 6 случаях уменьшение и уплотнение дермальных метастазов, в то время как, по мнению авторов, развитие новых метастазов задерживалось. Southam и Moor (1952) провели наблюдения над большим числом раковых больных, которым в целях терапии были привиты нейротропные вирусы. Ни в одном случае не было достигнуто длительного эффекта, но в группе из 34 больных, получивших прививку вируса египетского энцефалита, наблюдались временные регрессии опухолей. Toolan и Moor (1952) считают, что египетский вирус 101 оказывает разрушающее действие на эпидермоидную карциному человека. Наконец, Southam и Moor (1954) привили интрамускулярно в целях терапии вирус Западного Нила 84 больным с различными формами злокачественных новообразований. При этом наблюдалось следующее:

Интенсивность вирусного заболевания	Туморотропизм вируса	Кащеролиз
+ у 36	отсутствует у 6	отсутствует в 56 случаях
0 у 21	положительный у 36	? —в 10 случаях
± у 12	избирательный у 14 только в опухоли	положительный в 6 случаях

Приведенные данные не позволяют говорить ни о продлении жизни, ни о существенных или длительных изменениях в течении заболевания. С другой стороны, Бирт (Birth, 1955) в своей обзорной статье говорит об опыте прививки вируса 128 больным с различными злокачественными новообразованиями, причем в отдельных случаях наблюдались заметные улучшения. Лечение вирусами—пишет далее Бирт—находится еще в трудном периоде преодоления первоначальных трудностей, но значительных успехов в этом деле можно ждать в ближайшие годы. Американский исследователь Сэбин в своем докладе, прочитанном в Москве (1956), также коснулся этого вопроса и высказал мысль, что возможно понадобится в целях терапии рака последовательно прививать не один, а два и более различных вируса. Учитывая все сказанное, было бы неправильным рассматривать этот раздел биотерапии рака в какой-либо мере законченным. Интереснейшие работы о влиянии вирусов на опухоли животных и человека только начинаются.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

8. ФИЛЬТРАТЫ КУЛЬТУР ГРИБОВ И ПРОДУКТЫ ДРОЖЖЕВЫХ КЛЕТОК

Среди работ этого раздела внимание привлекают работы, посвященные Aspergillus fumigatus. Kidd (1947) показал, что кусочки раковой опухоли Браун-Пирс кролика становятся нежизнеспособными после погружения их в неочищенный фильтрат культур. В опытах Meyer (1947—48) кусочки трансплантируемой мышиной опухоли обрабатывались погружением в фильтраты культуры Aspergillus flavus. Фильтрат действовал, подавляя рост раковых клеток, это действие проявлялось на 3-й день культивирования с максимумом на 7-й день и затем спонтанно исчезало по истечении 8 дней. Это антибластомное действие приписывается глиотоксину, который находится также в фильтратах культур Gliocladium и, по данным Kidd (1947), способен подавлять развитие мышиной лимфосаркомы Гарднера.

Изучение влияния продуктов обмена различных штаммов культур Penicillium, Aspergillus, Actinomycetes, Basidiomycetes на развитие карцином, сарком и меланом у мышей было предметом исследования Stock, Sigiura, Rhoads (1948). Оказалось, что фильтраты культур Penicillium notatum in vitro не только действуют на раковые ткани, но и оказывают явное подавляющее действие на рост перевивающихся сарком 180, однако слабо влияют на спонтанные опухоли молочных желез мышей. В отличие от бактериальных полисахаридов (например B. prodigiosum) фильтраты этих культур не вызывают в опухолях геморрагий.

Reilly и Stock (1951) выделили из фильтратов культур Aspergillus fumigatus фактор протеиновой природы, оказывающий заметное подавляющее действие на саркому (180) мышей, однако это вещество было весьма токсичным. Дальнейшая очистка активного начала не дала сколько-нибудь заметного снижения его токсичности для мышей. Пользуясь электрофорезом, можно было установить, что это вещество относится к группе белков с интенсивно выраженными основными свойствами (Peterman, Hamilton and Reilly, 1952). Говоря об Aspergillus fumigatus, нельзя не вспомнить более ранних опытов (Mc. Leod, Ravencl, 1938) лечения с помощью экстрактов Aspergillus niger и Saccharamyces cerevisiae: в ряде случаев далеко зашедшего рака у людей наблюдалось уменьшение опухолей. Кусочки опухолей, взятые при биопсии, давали картину дегенерации и некроза опухолевой ткани. Но в этой работе нет подробного описания клинических и лабораторных наблюдений, также отсутствует описание способов приготовления примененных для лечения экстрактов.

Трудности решения поднятых здесь вопросов (не только в отношении продуктов плесеней, но и всех антибластомных антибиотиков) обусловлены целым рядом причин. Одна из них может быть показана на примере, взятом из работы Reilly (1953): из семи выделенных штаммов Aspergillus fumigatus пять содержали в фильтрах культур ингибиторные в отношении рака вещества, а два штамма были полностью инактивными. Другая причина кроется в том, что характер питания и условия культивирования имеют очень большое влияние на метаболизм микробов и на их способность вырабатывать специфические вещества. Это существенное обстоятельство делает понятным противоречия, которые постоянно встречаются при оценке и проверке результатов тех или иных работ в области антибластомных антибиотиков.

* *
*

Из других работ этого раздела по биотерапии экспериментальных опухолей, быть может, следует привести исследования Анжелиса (Angelis, 1949), который предложил для применения в онкологической клинике препарат «Мицетин», выпущенный в продажу для лечения злокачественных опухолей человека, а также для предоперационного или послеоперационного лечения, для лечения в комбинации с лучевой терапией и т. д. Препарат «Мицетин» получен из фильтрата зрелых культур грибка Streptothrix felis.

Надо указать, что минимальная летальная доза «Мицетина» очень близка к дозе терапевтической. Так или иначе, но дальнейшего развития эта экспериментальная работа, не говоря уже о клинических наблюдениях, по-видимому, не получила.

* *
*

Попытки использовать различные виды дрожжей или продукты жизнедеятельности для лечения злокачественных опухолей проводятся уже давно (см. Н. Н. Петров, 1947). К относительно давним работам в этом направлении относится исследование И. П. Неворожкина (1935), показавшего, что густые суспензии дрожжей Saccharamyces cerevisiae N XII (берлинская раса), введенные непосредственно в аденокарциному Эрлиха у мышей, вызывают в целом ряде случаев регрессию опухолей.

За последнее время в различных работах (например, Protti, 1948—1950) указывалось на канцеролитическое действие живых ферментов различных сахаромицетов. Castelli и Gaggini (1949) наблюдали, что при контакте in vitro клеток мышиной аденокарциномы с рядом видов бластомицетов раковые клетки подвергаются лизису, охватывающему значительную их часть. Из дрожжей авторы особо выделили Oidium albicans. При интраперитонеальном введении названных дрожжей мышам с аденокарциномами развитие их останавливалось, и в некоторых случаях возникал некроз опухолей. Кастелли и Гаджини считают: а) O. albicans обладает литическим действием по отношению к клеткам мышиной аденокарциномы, б) эти дрожжи не оказывают никакого влияния на нормальные клетки в) литическая активность усиливается при пассажах на животных: введенные раковым мышам O. albicans способны подавлять митозы опухолевых клеток.

9. ДЕЙСТВИЕ АНТИБИОТИКОВ, ВЫПУЩЕННЫХ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ПРОМЫШЛЕННОСТЬЮ, НА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ОПУХОЛИ

Широкое применение пенициллина в терапии не могло не вызвать соответствующих работ в экспериментальной онкологии, Cornman (1944) наблюдал, что неочищенный пенициллин обладает ясно выраженным летальным действием на злокачественные клетки мышей, находящиеся в условиях культур вне организма, и не затрагивает клеток нормальных. Beard (1944) установил, что неочищенный пенициллин действует не только на злокачественные клетки вне организма, но и вызывает примерно в 20% регрессию уже развившихся опухолей.

Dobrowolskaia-Zawadskaia (1946) также подтвердила наблюдение с пенициллином в опытах с опухолями мышей и отметила появление интенсивной гиперемии в злокачественных тканях. Этот эффект был временным, и если лечение антибиотиком продолжалось, то опухоли снова

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

начинали расти. У одной больной с дессеминированной аденокарциномой грудной железы Добровольская-Завадская наблюдала, как под влиянием пенициллина происходили те же явления, что и в эксперименте на мышах. Возможно, что активность неочищенного пенициллина в отношении некоторых опухолей связана с тем, как показали Burk, Hesselbach, Fischer (1947), что аморфный пенициллин вызывает заметное подавление дыхания раковой и нормальной ткани мышей, в то время как кристаллический пенициллин дает эффект в 10 раз меньший. Однако неочищенный пенициллин действует далеко не на все виды перевивающихся опухолей: Bennison (1949) не мог заметить какого-либо действия неочищенного пенициллина на опухоли мышей, вызванные молочным фактором. Если очищенный пенициллин не активен в отношении опухолей, то вопрос о том, какие сопутствующие вещества обладают антибластомной активностью, остается открытым. В последнее время ряд антибиотиков был применен в экспериментальной онкологии.

Антибиотик	Объект	Результат опыта	Авторы
Клавацин	Саркома 180	При погружении в антибиотик кусочков опухоли саркомные клетки становятся нежизнеспособными	Stock, Sugiura, Rhoads, 1949
Ауреомицин	Карцинома крыс	Малые дозы стимулируют, большие подавляют рост карцином	Sokoloff, Eddy, 1951
Актиномицин и цитрин	Саркома 180	Слабое подавляющее действие на рост опухоли	Stock, 1950
Террамицин, ауремицин, неомицин	Саркома Роуса в культурах вне организма	Задержка роста	Chinn, 1952
Актиномицин, актидин, иллюдин М, иллюдин S террамицин	Саркома 180	Слабая задержка роста опухолей	Reylly, Stock, Buckley, Clarke, 1953
Актиномицин С	Карциномы крыс	Слабая задержка роста опухолей	Hackmann, 1952
Азасерин	Саркома 180	Задерживает рост опухолей	Stock, Reilly, Buckley, Clarke, Rhoads, 1954

Исследовались также фильтраты культур 1068 различных почвенных микроорганизмов. Из 5059 фильтратов 878 (82%) дали отрицательный результат, слабое тормозящее действие было отмечено для 174 фильтратов (16,2%), и наконец, для 16 (1,5%) можно было отметить умеренный тормозящий эффект, т. е. средний диаметр леченной опухоли составлял 1/4—1/2 диаметра опухоли (саркома 180) в контроле (Reilly, Stock, 1954—1955).

Ауреомицин был применен Bateman, Klopp, Barbario (1952) в качестве вспомогательного фактора при лечении неоперабильных раков с помощью рентгеновых лучей; авторы утверждают, что им удалось в пяти случаях сделать опухоли доступными для хирургического вмешательства. Был сделан опыт применения у 17 больных интраартериального введения препарата горчичного газа и ауреомицина; Bateman и его сотрудники (1953) описывают, что 4 больных были переведены из неоперабильного в операбильное состояние. Наконец, Bernard и Kessler (1953) наблюдали положительные клинические сдвиги у ряда раковых больных, у которых проводилось лечение ауреомицином (а также террамицином) в сочетании с АКТГ.

Ряд исследователей обратил внимание на антибластомные свойства *пуромицина:* 6-диметиламино-9-(3'параметокси-L-фенилаланинамино-3'-дезокси-D-рибозил)пурин. Troy и его сотрудники (1953—54), изучив действие пуромицина в отношении девяти различных экспериментальных опухолей, показали его заметное действие на глиобластому и аденокарциному молочных желез у мышей C_3H. Противоопухолевая активность этого антибиотика связана с аминонуклеозидной частью его молекулы (Benett, Haliday и др., 1954—1955). Аминокислотные аналоги пуромицина были испытаны на аденокарциноме молочных желез мышей C_3H. Из 21 деривата пуромицина 5 соединений дали угнетение опухоли на 50%, 6 соединений—на 25—80%, остальные были неэффективны. На активность дериватов влияли оптическая конфигурация аминокислоты, а также заместитель аминогруппы, порядок аминокислоты и природа самой аминокислоты. По наблюдениям Wright, Dolgopol и их сотрудников (1955) длительное применение этого антибиотика у крыс вызывает потерю веса и поражение печени и почек. Пуромицин применялся у 51 больного с неоперабильными опухолями полости рта, пищевода, желудка, кишечника, легких и грудной железы. У 15 больных наблюдалось временное уменьшение опухолей, причем уменьшение опухолей не сопровождалось улучшением общего состояния больного. Относительно механизма действия пуромицина на раковые клетки известно мало. Исследователи основное внимание уделяют антагонизму пуромицина (и близких к нему соединений) с биологически важными пуриновыми соединениями, а также нарушению этим антибиотиком обмена нуклеиновых кислот (см. Хохлов и Вихров, 1956).

За последние несколько лет особое внимание привлекли противораковые антибиотики, выделенные из некоторых видов актиномицетов. Эти работы велись одновременно группами японских, немецких и американских исследователей. Наибольшее число опытов и клинических наблюдений было проведено с азасерином, саркомицином и актиномицином.

Недавно Stock, Reilly, Buckley, Clarke, Rhoads (1954) опубликовали, что антибиотик *азасерин,* полученный из фильтратов культур одного вида стрептомицетов (Парк—Девис, 1926), оказывает задерживающее действие на рост перевиваемой саркомы 180. Азасерин (О-диазоацетил-L-серин), по мнению Cardinali, является антиметаболитом серина, — эта группа веществ очень важна, так как связана с метаболизмом нуклеиновых кислот. Аналогичный препарат был изготовлен Fusari и его сотрудниками (1954) и дал обнадеживающие результаты в эксперименте. Skipper и его сотрудники (1954), анализируя механизм действия азасерина, показали, что он подавляет включение C^{14} в нуклеиновые кислоты, но, к сожалению, как у нормальных так и у раковых мышей.

Азасерин оказывает заметное ингибиторное действие на аденокарциному, лимфосаркому и лейкемию мышей; а также на опухоль Флекснер-

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Джоблинга крыс, при условии, что лечение начинается через 24 часа после перевивки опухоли. В этих опытах азасерин, как правило, вводился внутрибрюшинно в дозах 2—10 *мг/кг* 1 раз в сутки в течение 7 дней. Однако и при этих условиях нельзя было установить антитуморального действия на кроличью карциному Браун-Пирс, глиому 26, саркому Т-241 и на ряд других опухолей лабораторных животных. Существенно отметить, что при более позднем лечении опухолей, например, через 7 дней после прививки, заметная задержка роста была отмечена только на саркоме Крокера, в то время как другие виды опухолей развивались так же как в контроле (Stock, Reilly и сотрудники, 1954; Clarke, 1955; Sugiura, 1955). Существенным недостатком азасерина является его токсичность: его терапевтически активные дозы вызывают изменения в печени, нарушение функции костного мозга, изменения в слизистой кишечника.

В клинике, где азасерин вводился в дозах 8—10 *мг/кг* в день (внутривенно или per os), не было отмечено существенных благоприятных сдвигов в состоянии раковых больных; у многих из них через 5—20 дней после начала лечения наблюдались тошнота, рвота, симптомы поражения печени, лейкопения (Ellison и сотрудники, 1954). Другой противораковый антибиотик, так называемый ДОН (6-диазо-5-оксо-l-норлейцин), выделенный из культур одного актиномицета (вид покуда точно не определен), по своим терапевтическому действию и токсическим свойствам весьма близок к азасерину. ДОН дал обнадеживающие результаты в опытах с различными перевиваемыми опухолями. При клиническом испытании на 37 больных с различными злокачественными опухолями у 4 больных (1 случай лимфомы, 1—меланомы и 2—рака) наблюдалось временное улучшение (см. Хохлов и Вихров, 1956—1957).

Умезава (Umezawa и его сотрудники, 1953, 1954) выделили с агаровых культур штамма, близкого к Actinomyces erythromogenes антибиотик *саркомицин*, обладающий антибластомным действием. Наилучшие результаты в эксперименте были получены на мышах с карциномой Эрлиха при интраперитонеальном введении подопытным мышам ежедневно по 2,5 *мг* (начиная со второго дня после инокуляции опухоли) в течение 18 дней. При пересчете результатов опытов на принятый в нашей работе индекс эффективности, можно установить, что индекс эффективности саркомицина равнялся 2,4, т. е. средний вес опухолей подопытных мышей был в 2,4 раза меньше среднего веса опухолей у контрольных животных.

При введении 250 *мг/кг* саркомицина через 5 часов после прививки крысам и мышам с 5 различными видами асцитных опухолей было отмечено заметное удлинение жизни подопытных животных, разное для различных видов опухолей (Oboshi и сотрудники, 1955). Эти же авторы считают, что саркомицин не является специфическим ядом для митозов, ни антиметаболитом, но специфическим разрушителем раковых клеток как в стадии деления, так и в интерфазе.

Такеуши (Takeuchi и сотрудники, 1955) определил эффект действия саркомицина на карциному Эрлиха: в пересчете на наш индекс активности он равен 2,6 при условии начала лечения не позднее 24—72 часов после перевивки опухоли. Введение саркомицина удлиняло жизнь леченных мышей на 62—65%, в то же время испытания на саркоме Иошида и саркоме Хиросаки не дали заметных результатов. Затем в опыте с культурами раковых клеток вне организма было показано, что прибавление глютатиона заметно снижает токсичность саркомицина, но только слегка уменьшает его действие на раковые клетки.

Саркомицин не был покуда изолирован в виде чистых кристаллов. По всем данным (Hooper и сотрудники, 1955) активным противораковым

компонентом саркомицина является 2-метилен-3-оксоциклопентанкарбоксиловая кислота. Саркомицин был применен в клинике и дал объективные и субъективные улучшения у 7 детей из 11, имевших злокачественные опухоли. Особо надо отметить остановку роста опухолей в случаях симпатогониомы и миксосаркомы и клинически положительные сдвиги при лейкемии. Но более значительные изменения не были отмечены, и авторы считают саркомицин только вспомогательным средством при хирургии и рентгенотерапии (Fujii и другие, 1955). Саркомицин был также применен в двух случаях рака шейки матки. Одна больная получила 52 *г* за 60 дней, другая 117,5 *г* за 128 дней лечения. Однако каких-либо серьезных клинических результатов добиться не удалось (Momose, Kobayashi, 1955).

Среди немногих положительных результатов применения саркомицина в клинике следует отметить опыт лечения больной со злокачественной опухолью матки (хорионэпителиома). Через два месяца после операции у больной при рентгеноскопии легких были обнаружены метастазы в обоих легких. Было начато лечение саркомицином, который вводили в течение 12 дней. Отделение кровянистой мокроты прекратилось, больная прибавила в весе. После повторного курса лечения, в течение которого больная получила 15 *г* саркомицина, наблюдалось дальнейшее улучшение состояния больной. На рентгенограмме — уменьшение метастазов в легких. Через 2 месяца после окончания введения антибиотика на ретгенограмме снова появилось затемнение в средней части правого легкого. После третьего курса лечения саркомицином (32 *г*) затемнение в легком исчезло, больная прибавила в весе 4 *кг*. Наряду с такими сообщениями мы должны учесть работу Magill и его сотрудников (1956), указывающих, что применение саркомицина в дозах 26—210 *г*, вводившихся внутривенозно, не вызвало каких-либо существенных изменений в состоянии 26 больных с различными формами диссеминированного рака.

Некоторое число экспериментальных и клинических наблюдений проведено с антибиотиком *карцинофилином*, выделенным из культур Str. sahachiroi. Антибиотик, покуда еще не полученный в химически-чистом виде, оказывал заметное действие, даже при однократном введении, на саркому Иосида, аденокарциному Эрлиха и асцитную гепатому. Весьма интересны опыты с саркомой Иосида, которая, при имплантации в брюшную полость вызывает гибель мышей на 6—10 день. В этом случае введение карцинофилина в дозе 960 *ед/кг* (не позднее второго дня после перевивки опухоли) значительно угнетало рост опухолей: подопытные животные оставались живыми более 40 дней. Введение же карцинофилина позднее, на 4—6 день, не оказывало заметного влияния на опухоли. При клиническом испытании карцинофилин вводился внутривенно в 5% растворе глюкозы, начиная с дозы в 2000 единиц, которую постепенно увеличивали до 10 тысяч единиц в день. В среднем больным вводили на курс 200—300 тысяч единиц. Из 23 тяжелых раковых больных субъективное улучшение наблюдалось у 3; объективное — у 8. Заметное уменьшение опухолей наблюдалось в двух случаях ретикуло-саркомы. Все эти изменения носили временный характер. Наиболее четкий результат был получен при лечении больного раком кожи, у которого зарубцевалась язва, не поддававшаяся лечению другими средствами. Применение карцинофилина позволило получить клиническое улучшение в случае болезни Годжкина. Карцинофилин токсичен: у больных наблюдалась резко выраженная лейкопения (Hata и сотрудники, 1954; Shimada и сотрудники, 1955).

Значительно больше исследований и, думаем, с более положительным результатом проведено с *актиномицином С*. Этот антибио-

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

тик был выделен в 1949 г. Брокманном и им же была определена (приблизительно) его химическая формула. Отметим, что актиномицин С, по-видимому, очень близок к ранее выделенному Ваксманом актиномицину А. Сам актиномицин С, вероятно, состоит из трех веществ, обозначаемых, как C_1, C_2 C_3 (Hackmann, 1955). Актиномицин является антибиотиком с резко выраженной лимфотропностью. Он действует цитостатически специально на лимфоидную ткань, вызывая аномальные кариокинезы. Отсюда вытекает его применение при злокачественном лимфогранулематозе и лейкозах. Актиномицин получается из различных видов актиномицетов (Streptomyces antibioticus, parvus, chrysomalus и другие) и выпускается с различными обозначениями: A, B, C_1, C_2, C_3, J_1, J_2, X.

Наибольший интерес для клиники представляет актиномицин С. Он действует на грамположительные бактерии. Цитостатическое действие этого антибиотика особенно четко выявляется в ядерных нарушениях клеток селезенки. Актиномицин обладает антиаллергическим действием, что доказывается его благоприятным действием при бронхиальной астме (Businco, 1955). Hackmann (1949—1950) первый установил ингибиторное действие актиномицина на опухоли мышей и крыс. Кристаллический актиномицин С—пишут Field и его сотрудники,—полученный из фильтратов культур S. chrysomalus, оказывает ингибиторное действие на саркому 180. При даче 100 *мг/кг* актиномицина С размеры опухолей составляли 46% по сравнению с контролем, а при даче 50 *мг/кг* в день — соответственно 70%. Актиномицин вызывает значительную дезорганизацию ткани опухоли. У мышей с карциномой RC при даче 80 *мг/кг* в день актиномицина С размеры опухолей составляли 52% по сравнению с контролем и 74% при даче 50 *мг/кг* в день. Актиномицин удлиняет жизнь мышей, привитых лейкемией L 4946. Дозы выше 50 *мг/кг* в день вызывают серьезные поражения печени у мышей. При пересчете итогов опытов вышеназванных авторов на индексы эффективности (которыми мы пользуемся в нашей работе) видно, что индекс эффективности актиномицина не превышает 2. Это замечание надо учесть при сравнении эффективности различных противораковых антибиотиков.

Schulte (1952) применил актиномицин С (в части случаев в комбинации с рентгеновыми лучами) к 150 больным раком. Актиномицин оказывал малое действие на карциномы, более заметное действие было отмечено у 50 больных лимфогрануломатозом. Больные получали по 50—250 *γ* в день в течение нескольких недель. При этом у больных наблюдалось увеличение веса и улучшение клинической картины. Наружные опухоли быстро уменьшились, но медиастинальные опухоли, по-видимому, уменьшались только в малой степени. Шульте весьма высоко оценивает противораковую активность актиномицина С. Но надо отметить, что наблюдения над больными были непродолжительными, не превышали $1^1/_2$ лет.

Начиная с ноября 1953 г. Croizat и Lacoste (1955) лечили 44 больных: 23 — лимфогрануломатозом, 6 — лимфосаркомой, 10 — ретикулосаркомой, один случай неоплазмы легкого и др. Большинство этих больных уже лечилось ранее (радиотерапия, горчичный газ). Внутривенные инъекции по 300 *γ* женщинам, по 400 *γ* мужчинам и по 200 *γ* ребенку 4 лет. Результаты в общем были много хуже по сравнению с итогом лечения радиотерапией и горчичным газом. Но авторы отмечают, что комбинация актиномицина и радиотерапии позволяет снизить дозу лучистой энергии.

Doer и Stein (1954) установили, что после лечения болезни Годжкина актиномицином С (9000 гам) в пораженном узле наблюдалось обширное фиброзное рубцевание.

К приведенным опытам добавим, что Gregory и его сотрудники (1956) наблюдали значительный терапевтический эффект, полученный при введении актиномицина Д мышам с асцитными формами саркомы 180 и лимфосаркомы.

К изложенному следует добавить данные об актиномицине С, приводимые в следующей таблице.

Заболевание	Результаты лечения	Авторы
Шесть случаев болезни Годжкина и один случай ретикулоклеточной саркомы	В двух случаях заметная регрессия лимфоузлов и уменьшение селезенки. Наблюдались стоматиты и тромбоцитопения	Trounce и сотрудники, 1955
Один случай гипернефромы	Обратное развитие и исчезновение метастаза в легком и улучшение общего состояния, длительность лечения 9 месяцев	Schmidt, Watrin, 1954
12 случаев болезни Годжкина, рак легкого и ряд случаев ретикулоклеточной саркомы	При болезни Годжкина слабый и кратковременный эффект, при раке легкого—нулевой, но при ретикулоклеточной саркоме значительный терапевтический эффект, длительность которого пока трудно определить	Ravina, Pestel, 1954
30 случаев, из них 24 случая болезни Годжкина	Временное улучшение. Авторы предполагают в дальнейшем комбинировать антибиотик с радиотерапией.	Huguenin, Truhaut, Bourdin, 1954
15 случаев болезни Годжкина	Эффект нулевой	Bertrand-Fontaine, Mallarme, Schneider, 1954
16 случаев болезни Годжкина, 6—лимфосарком, 4—ретикулосарком, 1 — эпителиомы	Частичное и большей частью кратковременное улучшение	Croizat, 1954
Два случая агранулоцитоза	Безрезультатно, несмотря на большие дозы антибиотика	Jambon, Bertran, Carli, 1955
7 случаев различных злокачественных новообразований	Только у одного больного (эпителиома гортани), по-видимому, стойкое улучшение, у другого больного—очень кратковременное; у остальных применение актиномицина было безрезультатным	Tapie, 1955

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Заболевание	Результаты лечения	Авторы
Ретикулоклеточные саркомы	Результат отрицательный	Gilbert, Thommen. 1955
Три случая болезни Годжкина и один случай рака легкого	В одном случае болезни Годжкина явное, но временное улучшение; небольшое уменьшение размеров основного узла рака легкого без заметного влияния на общее течение заболевания.	Gernez-Rieux, Gondemand. 1954

Таковы основные результаты, весьма интересных, но еще далеких от завершения опытов по применению в экспериментальной и клинической онкологии антибиотиков, выпущенных фармацевтической промышленностью.

Подводя итоги работ по противораковым антибиотикам и актиномицину С, в частности, мы должны признать, что эти работы весьма перспективны, но находятся еще в самом начале экспериментального исследования и клинического испытания.

Теперь нам остается рассмотреть последний раздел: итоги работ по противораковому антибиотику, полученному не из растительных клеток (к которым относились все ранее рассмотренные объекты), а из клеток животных: речь идет о препарате* из одного вида трипаносом (Schizotrypanum cruzi).

10. ПРОТИВОРАКОВЫЙ АНТИБИОТИК ИЗ ШИЗОТРИПАНУМ

Почти 25 лет тому назад коллективом московских исследователей-биологов, а затем клиницистов была начата работа по изучению антибластомного препарата из шизотрипанум круци. Со значительными перерывами в работе эти исследования вновь производятся в настоящее время.

Материалы, изложенные нами в ранних работах, были подвергнуты экспериментальному изучению рядом исследователей в некоторых зарубежных странах, — вопрос, на котором мы остановимся далее подробно. В 1946 г. накопленный к тому времени значительный экспериментальный материал и первые, весьма ограниченные, клинические наблюдения были описаны нами в книге «Биотерапия злокачественных опухолей». Дальнейшие исследования показали, что шизотрипанный препарат имеет антибиотическую природу.

Использование шизотрипанного антибиотика для лечения рака находит рациональное обоснование в антагонизме, существующем между шизотрипанной инфекцией и развитием злокачественных опухолей. «Подтверждение русской работы может исходить из Чили,—писал Барри Коммонер (1946),—где изучаются случаи рака среди людей, страдающих хронической формой шизотрипанной инфекции. Предварительные результаты указывают на то, что рак редок в районах страны, где шизотрипанная инфекция обычна». Влияние шизотрипанной инфекции на животных, больных раком, исследовали Хаушка, Сакс и Блер (1946), которые подтвердили наше положение: «шизотрипанная инфекция значительно замедляла рост трех различных типов опухолей у животных и относительно слабо действовала на четвертый тип опухолей». В другой работе Хаушка и Блер устанавливают, что под влиянием шизотрипанной инфекции рост опухолей был *почти полностью подавлен*, но если шизотрипанум уничтожить действием специфического лекарства, то ранее подавленный рост опухолей возобновляется с обычной скоростью и животные погибают от рака. Таким образом, надо считать, что антагонистическое влияние шизотрипанной инфекции на развитие опухолей достаточно подтверждено.

Особо надо отметить опыт лечения безнадежных раковых больных прививками им шизотрипанной инфекции, что было изучено в 1950 г. тремя видными французскими учеными Гайяром, Брумтом (член французской Академии) и Мартинецом, которые поставили эту работу по просьбе руководящих работников ряда парижских клиник. В учете результатов участвовали представители от клиники Биша, клиники Отель-Дье, клиники Сальпетриер, клиники Бруссе и Парижского ракового института, всего 7 видных специалистов, которые контролировали клинические наблюдения. Авторы пришли к выводу, что шизотрипанная инфекция вызывала у безнадежных раковых больных с далеко зашедшими поражениями *определенные благоприятные результаты: уменьшение опухолей, исчезновение злокачественных разрастаний и рубцов, улучшение общего состояния. В одном случае гигантской эпителиомы отмечено клиническое улучшение и значительное уменьшение опухоли. В случаях рака околоушной железы и рака языка быстро прекратились боли. В ряде других случаев наблюдалось уменьшение опухолевой массы и исчезновение узелков и рубцов.* Излагая работу по действию шизотрипанной инфекции на раковые опухоли человека, нельзя не отметить, что французские исследователи использовали два различных штамма шизотрипанум, которые оказались неравноценными по своему действию, причем штамм, выделенный Брумтом, дал лучшие результаты.

Talice и его сотрудники (1955), так же как и французские исследователи, привив шизотрипанную инфекцию 4 больным с иноперабельными опухолями, могли наблюдать у больных временное улучшение.

Вторая группа работ была посвящена попыткам создать шизотрипанный препарат. Это пытался безрезультатно сделать Энгель (1944). Это не удалось Хаушка и его сотрудникам (1947—1948). Подобная же неудача постигла и четырех авторов (Белкина, Тоби, Каллер и Шебер, 1949) и Лоба (1950). Причины, обусловившие неудачи названных исследователей, могут прежде всего зависеть от свойств штамма шизотрипанум, с которыми они работали. Дело в том, что расы шизотрипанум с разными свойствами (и с различным органотропизмом: миотропные, нейтропные, и т. д. штаммы) давно были описаны в литературе рядом авторитетных специалистов. Этот вопрос подвергся экспериментальной проверке Брандом, Тоби, Кислингом и Адамсом (1949). Свою работу они начинают со следующих строк: «Клюева и Роскин сообщали, что экстракты шизотрипанум, а также инфекция этими паразитами излечивает некоторые типы злокачественных опухолей. Другие исследователи, как Энгель или Хаушка, не смогли успешно повторить эти эксперименты и возникло предположение, что использование различных штаммов могло повлиять на резуль-

* Ваксман в статье «Antibiotics» (Biol. rev., 1948, 23, № 4) причисляет шизотрипанный препарат к антибиотикам.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

таты. Ввиду этого представилось желательным изучить: обладают ли разные штаммы шизотрипанум различными свойствами».

В результате тщательных экспериментов вышеназванные авторы отвечают на этот вопрос положительно: *различные штаммы шизотрипанум обладают* разными свойствами. Несколько позднее Хаушка, Гудвин, Бальмквист и Броун (1950) также занялись вопросом о различиях штаммов шизотрипанум. Оказалось, что культуры 7 различных штаммов, выделенных в разное время в разных географических областях, значительно отличаются друг от друга по их реакции на естественные агглютинины нормальной человеческой сыворотки. А это означает, что разные штаммы шизотрипанум различны по своим белково-углеводным комплексам.

У нас вопрос о штаммах шизотрипанум был исследован Л. Б. Левинсоном, изучившим два чилийских штамма — 22 и 28. Для этих штаммов характерна их способность вызывать хронический процесс (зараженные мыши живут 2—3 месяца), и инфекция течет с ремиссиями при малом числе трипаносом в крови. Данные, полученные Л. Б. Левинсоном, показывают, что штаммы 22 и 28 различаются между собой в отношении ингибиторного действия на саркому 180, несмотря на это они обусловливают у мышей, приблизительно одинаковое течение инфекции. Штамм 22 безусловно обладает антибластомным действием, в то время как у штамма 28 такое свойство отсутствует. Наиболее подробно анализировал вопрос о трудностях, связанных с изготовлением шизотрипанного препарата W. Malisoff (1947).

В своем докладе на IV интернациональном раковом конгрессе Малисов изложил положительные результаты лечения экспериментальных опухолей с помощью «экстракта из шизотрипанум, который действует разрушающе на некоторые злокачественные опухоли». Малисов в заключение указывает: «По-видимому посредством активных шизотрипанных препаратов можно достичь 100% регрессии опухолей без вреда для организма»; и далее: «Наши эксперименты показывают, что шизотрипанный препарат имеет избирательное действие на злокачественные опухоли». Малисов указывает, что в процессе изготовления противоракового препарата из шизотрипанум требуется тщательная техника, поскольку шизотрипанум весьма чувствителен к температуре, питательной среде и другим факторам. «Кроме того, вариации штамма могут привести к совершенно неактивным экстрактам, как, это имело место у Хаушка и его сотрудников». Малисов говорит: «Несмотря на старания приготовить шизотрипанные препараты одинаковой силы, наибольшее затруднение в этом деле представлял точный счет трипаносом. Могут быть также скрытые уклонения в методике посевных культур, небольшие вариации в росте и урожае культур, в химической очистке и в условиях лизиса, которые определяют активность препаратов».

Подводя итоги своим опытам по лечению экспериментальных опухолей, Малисов утверждает: «По-видимому посредством активных препаратов 10 или более ежедневных инъекций могут дать 100% регрессию опухолей без вреда для каких-либо органов... Когда регрессия опухоли происходит под влиянием препарата, то эффект наступает быстро и в непосредственной связи с инъекциями». Общий вывод Малисова: «Наши эксперименты показывают, что эндотоксин шизотрипанум имеет избирательное лизирующее действие на злокачественные опухоли мышей, а именно спонтанную карциному молочных желез и саркому 180. Эндотоксин шизотрипанум не токсичен для нормальных тканей и в терапевтических условиях и при концентрации в 4 раза большей». Далее надо указать, что американские исследователи Spain, Malamut, Warschau (1948), проверив наши работы, получили положительный результат в лечении

спонтанных раковых опухолей мышей, но только на опухолях размером меньше 1 *см*. Эти авторы пишут: «Нами была установлена такая степень *подавления опухолей, которая оправдывает тщательное изучение*».

Наилучший результат был получен только в 1950 г. французскими учеными Coudert и Jutin в Национальном институте гигиены Франции. Свое сообщение, результат *трехлетней* работы, Кудер и Жютен начинают так: «В течение 50 лет многочисленные исследователи всех стран изучали действие различных веществ, способных вызвать, ускорить или распространить образование злокачественных опухолей лабораторных животных. На новом пути в экспериментальной клинической области — биотерапии злокачественных опухолей... зачинателями изучения были московские исследователи. Еще в 1932 г. они утверждали, что шизотрипанум избирательно паразитирует и разрушает клетки опухолей. Клюева и Роскин извлекали из шизотрипанум экстракт, обладающий такими же свойствами». И далее Кудер и Жютен пишут: «В разных странах были предприняты контрольные опыты: во Франции они начинаются с диссертации Рюдали (Париж, 1941 г.), который сообщает об опытах довольно общо. Наоборот, в США мы находим экспериментальные работы, значительно более важные: в 1947 г. — Малисова, в 1948 г. — Спайн, Моломут и Варшау; Хаушка и Блер. Первый сделал обнадеживающее заключение, другие сообщили о разных результатах, однако, не отрицая полностью действия».

В результата своих опытов Кудер и Жютен приходят к следующим выводам:

1. В тех опытах, где лечение шизотрипанным препаратом начиналось рано, то есть между 7-м и 10-м днем после прививки рака, *отличные* результаты были получены в 60% (опухоли исчезали и все животные оставались живыми). *Хорошие* результаты были получены в 30%| и посредственные в 10%. Авторы считают, что лизат шизотрипанум обладает *достоверным действием на раковые опухоли*, действием тем более ясным, чем в более ранней стадии развития опухоли начато лечение препаратом.

2. В шизотрипанум *содержится активное вещество, избирательно действующее на злокачественную ткань. Инъекции, сделанные в здоровые ткани, не вызывают в них никаких повреждений.*

3. *«Лизат шизотрипанум, по-видимому, действует как специфический антибиотик, в силу особой чувствительности злокачественных клеток, вне зависимости от их происхождения, подобно тому, как это, по-видимому, подтверждают недавние клинические наблюдения».*

Как шизотрипанная инфекция, так и противораковый антибиотик, полученный из этих трипаносом, обладают широким спектром действия, т е положительно влияют на разнообразные виды злокачественных опухолей, как это видно из нижеприводимых данных. Ингибиторное или канцеролитическое действие шизотрипанной инфекции доказано для следующих видов опухолей: 1) аденокарцинома Эрлиха мышей (Г. Роскин и Е. Экземплярская, 1931; Г. Роскин и К. Романова, 1935); 2) рак Джоблинга крыс (Г. Роскин и К. Романова, 1935); 3) спонтанный рак мышей (Н. Клюева и Г. Роскин, 1946); 4) саркома 180 мышей (Н. Клюева и А. Бобрицкая, 1946; опыты Л. Б. Левинсона 1947); 5) рак Браун-Пирс кроликов (опыты Г. С. Юмашева, 1949); 6) чешуйчато-клеточная карцинома 119 мышей (Malisoff, 1947); 7) саркома 37 мышей (Hauschka, 1947). 8) спонтанная аденокарцинома молочных желез мышей, относительно слабый эффект (Hauschka, 1947); 9) некоторые виды злокачественных опухолей человека, наблюдения над инкурабильными больными (Gaillard, Brumpt, Martinez, 1950). Ингибиторное или

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

канцеролитическое действие различно приготовленных препаратов из шизотрипанум показано для следующих видов опухолей: 1) фибросаркомы Эрлиха мышей (Г. Роскин и К. Романова, 1935); 2) рак Джоблинга крыс (Г. Роскин и К. Романова, 1935); 3) саркома 180 (Г. Клюева и А. Бобрицкая, 1946); 4) рак 63 мышей (Н. Клюева и А. Бобрицкая, 1946); 5) рак Браун-Пирс кроликов (опыты Н. Клюевой и Э. М. Гинцбург, 1947—1949); 6) спонтанные опухоли молочных желез мышей (опыты Н. Клюевой и Э. М. Гинцбург, 1949; Н. Клюевой и С. Н. Миловановой); 7) спонтанные карциномы молочных желез мышей (Malisoff, 1947); 8) саркома 180 мышей (Malisoff, 1947); 9) спонтанные карциномы мышей, подавление роста опухолей, имеющих размер не более 1 *см* (Spain, Malamut, Warschau, 1948); 10) саркома крыс (Coudert, Jutin, 1950). Значимость этих факторов не может быть недооценена каждым, кто работал в области экспериментальной терапии рака. Естественно, возникает вопрос о существовании антибластомных веществ у других представителей Protozoa. Поэтому в поисках противораковых антибиотиков нашими товарищами по работе был исследован ряд представителей различных групп царства протистов: амебы (Entamoeba moschkowskii); инфузории (Paramaecium caudatum); гемоспоридии (Plasmodium gallinaceum); трипаносомы (Tr. equiperdum, gambiensi, lewisi, kohl — jakimow); лейшмании (Leishmania tropica), два разных штамма. Результаты этих работ будут изложены позднее, но говоря об протистах, уместно указать, что малярийная инфекция, вызванная Plasmodium bergei, способна продлить жизнь у лейкемических мышей (Nadel, Greenberg, 1953).

Большой накопленный материал по активному действию противоракового антибиотика из шизотрипанум как на перевивающиеся и спонтанные опухоли лабораторных животных, так и предварительные клинические наблюдения ставили перед нами задачу более широкого клинического испытания этого препарата, разработку новых методов культивирования этой трипаносомы, получения более активных серий и, наконец, выяснения механизма этого противоракового антибиотика на злокачественные опухоли человека и лабораторных животных. Этой задаче и посвящены последующие главы. Но прежде всего мы должны рассмотреть два вопроса, непосредственно вытекающие из всего только что изложенного и имеющие не малое теоретическое значение, а именно: о некоторых общих аспектах проблемы антибиотиков протозойного происхождения; о влиянии некоторых инфекций на злокачественные опухоли.

Когда книга была уже сверстана, мы смогли ознакомиться со статьей французского исследователя Кудера (Coudert, 1956). На основе наших работ и собственных экспериментов Кудер, в содружестве с рядом врачей, провел наблюдения по применению шизотрипанного препарата у больных с далеко зашедшими формами раковых поражений. Положительные результаты клинически испытаний позволили Институту Мериё (в Лионе) выпустить в 1957 г. препарат из шизотрипанум «Трипаноза» для применения его в широкой клинической практике при лечении рака.

II часть

СТИМУЛЯТОРЫ И ИНГИБИТОРЫ ПРОСТЕЙШИХ В АСПЕКТЕ ПРОБЛЕМЫ АНТИБИОТИКОВ ПРОТОЗОЙНОГО ПРОИСХОЖДЕНИЯ

Наши наблюдения над ингибиторным действием протоплазматических компонентов шизотрипанум на клетки злокачественных опухолей и наличие подобных, но значительно менее эффективных веществ в клетках некоторых других протозойных кровепаразитов, приводят нас к рассмотрению более общей биологической проблемы, едва еще затронутой исследователями, о веществах-стимуляторах и ингибиторах, выделяемых протистами. Эта проблема имеет самое непосредственное отношение к вопросу, который нас особо интересует: могут ли простейшие служить источником антибиотических веществ?

Давно было известно, что трихоцисты ряда инфузорий, сосательные палочки сукторий и псевдоподии солнечников выделяют вещества, иммобилизующие быстро плавающих мелких животных. Помимо этих ядов, выделяемых специально для защиты или захвата пищевых организмов, некоторые свободно-живущие, а также паразитические простейшие вырабатывают вещества, ядовитые для различных бактерий, простейших, а также тканей высших животных. Вместе с тем у простейших было открыто явление иного характера.

По-видимому Робертсон (1921) был одним из первых кто обратил внимание на то, что в одном и том же объеме питательной среды две парамеции размножаются быстрее, чем одна. Этот феномен был назван аллелокатализом. Парамеции, как видно, способны выделять не только вещества типа аллелокатализаторов, но и вещества типа ингибиторов: в литературе имеются указания, что одни расы парамеций могут выделять вещества, тормозящие или даже подавляющие развитие парамеций другой расы, как это доказали исследования Соннеборна (1945).

Явление аллелокатализа имеет более широкое распространение и не ограничивается только парамециями. Мербаржер (Merbarger, 1943), проведя наблюдение над скоростью размножения инфузорий Colpidium striatum в чашечках (содержавших различные количества 2% протеозо-пептонной жидкости), установил, что по мере увеличения числа инфузорий в чашечке скорость размножения повышалась до максимума и затем снижалась. Важно отметить, что это снижение в старой жидкости не было связано с недостатком питания. Такое ускорение и замедление зависит, по мнению Марбаржера, от концентрации вещества, выделяемого Colpidium, способного в зависимости от концентрации либо стимулировать, либо подавлять развитие культуры. Это вещество разрушается под влиянием нагревания до 100°С в течение 3 часов.

К аналогичному выводу приходят Маст и Пэйс (Mast, Pace, 1942) в своих наблюдениях над размножением бесцветной флагелляты (Chilomonas paramaecium). Эти жгутиковые, по-видимому, выделяют стимулирующее размножение вещество, чувствительное к нагреванию. Если это вещество присутствует в культуральной жидкости в высоких концентрациях, то оно подавляет размножение жгутиковых.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Особый интерес представляют те опыты, где показано существование антибиотических факторов у разных видов Protozoa. В литературе имеется указание на почвенную инфузорию Colpoda saprophila, способную подавлять развитие патогенных грибков, например, Fusarium или плесени Penicillium expansus. Не менее интересно наблюдение, что Colpoda saprophila способна также снимать патогенное действие бактерий Bacillus proidae. По-видимому, эти данные навели профессора А. Л. Бродского (1942) на мысль испытать активность почвенных инфузорий на очень опасном паразите многих сельскохозяйственных растений — Verticillium dahliae Klebahn (возбудителя так называемого вилта), который поражает хлопчатник, картофель, подсолнечник, сою и многие другие культурные растения.

Для своих опытов А. Л. Бродский взял два растения—хлопчатник и томат, —и тот же род инфузорий Colpoda, разные виды которого особенно обильны в почвах под люцерной (на 1 *га* почвы приходится примерно 30—60 тысяч особей). Многочисленные наблюдения, произведенные в течение 10 дней как в микроаквариумах, так и в маленьких колбах (10 *мл*), показали, что споры гриба в присутствии живых инфузорий не прорастают и не образуют грибницы. Такой же эффект давали опыты проращивания спор гриба в жидкости (сенной навар), содержащей умерщвленных при 60°С Colpoda. Примечательно, что данные о том, что инфузории способны продуцировать фунгицидное вещество, было получено при наблюдениях за прорастанием спор V. dahliae в фильтратах культур Colpoda. В огромном большинстве случаев споры гриба в этих фильтратах не прорастали. Опыты с почти чистыми бактериологически культурами инфузорий дали подобный же результат. В тех же случаях, когда инфузории находились в инцистированном состоянии, их фунгицидный эффект также проявлялся, но он был гораздо слабее.

Все эксперименты позволяют утверждать что протоплазма Colpoda содержит вещество, подавляющее жизнедеятельность спор V. dahliae, и это вещество может выделяться инфузориями в окружающую их среду.

Опыты по фунгицидному действию инфузорий Colpoda на Verticillium, где они непосредственно соприкасались с тест-растением (главным образом томатом), оказались также четко положительными. Фитопатологическое исследование растений, вегетировавших в питательном растворе с большим количеством инфузорий и псевдосклероций, четко показало как отсутствие грибка, так и следов болезни. Таким образом, контакт инфузорий Colpoda с псевдосклероциями Verticillium лишал эти образования их способности к споруляции, что обеспечивало растения от проникновения в них инфекции.

В том же плане поисков новых антибиотиков протозойного происхождения представляет интерес работа Гардина (1943), который, наблюдая культуры Oikomonas termo совместно с различными бактериями, установил, что эти жгутиковые способны флокулировать пять различных видов бактерий.

Другим примером антибиотических веществ протозойного происхождения могут служить вещества, полученные Макки (Mac Kee, 1947) из ряда представителей жгутиковых. Макки исследовал действие лизатов ряда свободно живущих жгутиковых Astasia Klebsi, Chilomonas paramaecium, Euglena gracilis, Tetrahymena gelei, легко культивирующихся на жидких средах. Для получения лизатов из таких культур флагелляты осаждались на холоду, взвешивались в $^1/_{10}$ объема прозрачного отстоя и затем повторно замораживались и оттаивались. Было доказано, что таким образом полученные лизаты активны в отношении Mycobacterium tuberculosis (1 : 300—1 · 800) и Mycobacterium phlei (1 · 200—1 : 670), но не оказывают заметного действия на культуры Staphylococcus aureus, Echerichia coli, Klebsiella pulmonum, Photobacterium ficheri. Опыты установили, что ацетон, метиловый спирт и эфир извлекают из лизатов Tetrahymena активное антибактериальное вещество липидной природы. Оно состоит на 75% из смеси насыщенных и ненасыщенных свободных жирных кислот и на 15% из нейтрального жира и нейтрального стероидоподобного соединения.

Макки поставил опыты с лечением мышей, зараженных туберкулезом, с помощью жировой фракции Tetrahymena, но получил негативный результат, который автор объясняет тем, что жирные кислоты связывались в организме животных протеинами или фосфолипидами. К этому надо добавить, что в опытах in vitro активность препаратов из Tetrahymena резко понижалась при прибавлении крови или сыворотки. Следует также отметить, что фильтрация через асбестовые фильтры также полностью снижала активность лизатов из Tetrahymena.

Наконец, укажем на работу Хога (1943), который, заражая Trychomonas vaginalis культуры тканей человеческого плода и куриного зародыша, мог установить, что эти жгутиковые проявляют положительный хемотропизм к эксплантированным тканям. Трихомонады повреждали сначала эпителиальные клетки, а затем соединительно-тканные фибробласты. Конечное вымирание клеток тканевых культур вызывалось не механическим повреждением, а токсическими продуктами, выделяемыми флагеллятами. Фильтраты старых культур Trychomonas vaginalis также повреждали ткани млекопитающих и кур.

Наконец, совсем недавно Чен (Chen, 1955) получил антибиотик из инфузорий парамеций (парамеции 34), который избирательно действовал на другие виды того же рода.

Все приведенные факты разъясняют мало изученный вопрос об антибиотиках протозойного происхождения (к которым относится препарат из шизотрипанум) и тем самым дают основание расширить поиски антибиотических веществ. Однако все приведенные факты оставляют открытым вопрос, который был поднят в начале этой главы: существуют ли аллелокаталитические вещества у шизотрипанум и имеют ли они значение при его культивировании. На этот вопрос, имеющий очень большое значение при изготовлении препарата, мы должны с большой долей вероятности ответить положительно. Хотя в литературе этот вопрос мало изучен, все же в относительно недавно опубликованной работе (Subbarow и Little, 1949) указано, что для получения культур шизотрипанум на предложенной ими среде требуется посев весьма большого количества трипанозом.

Это показывает, что одним из условий успешного развития культур является введение некоторой посевной дозы, нижняя граница которой все же остается весьма большой и вызывающей законное удивление микробиолога, обычно привыкшего к совершенно иным закономерностям. Это своеобразное явление может быть объяснено, если принять гипотезу о существовании аллелокаталитических, т. е. стимулирующих ростовых веществ, выделяемых шизотрипанум. Только при известном уровне этих ростовых веществ в питательной среде становится возможным значительный рост культур. В этой же гипотезе находит свое объяснение и относительно более длительный, чем во многих других микроорганизмах латентный период, который переживает каждая культура шизотрипанум, когда в ней нельзя отметить нарастания числа трипанозом. Если это так, то тогда придется заключить, что у шизотрипанум мы имеем дело, по крайней мере, с двумя факторами. С одним фактором типа стимуляторов и с другим фактором ингибиторного характера.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Стимулирующие вещества могут действовать не только на клетки того же вида, т. е. не только аллелокаталитически, но и способны эффективно влиять на клетки совершенно другого вида. Высказанное предположение находит свое подтверждение в описанных в литературе опытах по совместному культивированию Entamoeba histolytica и Schizotrypanum cruzi: прибавление последних резко стимулирует развитие культуры амеб.

Как показал Мак Илвэн (1942) и многие другие исследователи, вполне вероятно предположение, что парализаторы роста клеток химически близки к необходимым ростовым веществам и благодаря этому сходству, они, включаясь в обмен веществ клетки, выводят из строя энзимы, необходимые для нормального внутриклеточного метаболизма. Задача исследователя в предпринятой нами работе и заключается 1) в целенаправленном подборе таких условий существования, при которых в клетках шизотрипанум накапливалось бы необходимое вещество—ингибитор, которое можно было бы использовать в качестве антибластомного фактора, ввиду его способности избирательно накапливаться и изменять обмен злокачественных клеток; 2) в целенаправленном отделении, при изготовлении противоракового антибиотика, других веществ, тормозящих или извращающих действие антибластомного фактора.

III часть

ИНФЕКЦИЯ И РАК В АСПЕКТЕ ПРОБЛЕМЫ ПРОТИВОРАКОВЫХ АНТИБИОТИКОВ

Наши прежние и настоящие опыты по биотерапии злокачественных опухолей, ряд новых и старых исследований других авторов отечественных и зарубежных, значительное число поисковых работ по влиянию тех или иных микробов на рак, частью совершенно бессистемных и случайных, но особенно многочисленных за последние годы, когда успех антибиотиков стал очевиден,—все эти исследования ставят перед нами общую проблему о взаимоотношениях между некоторыми инфекциями и злокачественными опухолями.

Чтобы разобраться в этой сложной и покуда, как мы можем судить, еще не раскрытой проблеме, мы хотим сперва рассмотреть действие некоторых наиболее изученных инфекций на развитие злокачественных новообразований. В литературе имеется несколько весьма поучительных примеров, где ингибиторное влияние инфекции на злокачественные опухоли выступает достаточно ясно, и на которых мы хотим остановиться подробнее.

Первым примером могут служить наблюдения Брауншейна (1929 г.), относящиеся к влиянию малярии на злокачественные опухоли человека. Предпосылкой для этих экспериментов служили высказывания некоторых исследователей, о подмеченном или подозреваемом антагонизме между малярией и злокачественными опухолями. В этих наблюдениях, особо оттенялась роль малярии, как длительно текущей инфекции.

Брауншейн лечил прививками малярии 6 тяжелых раковых больных. Почти у всех пациентов после прививки плазмодий малярии еще до начала приступа наблюдалось увеличение селезенки и одновременно наступала реакция со стороны опухоли. В наружных опухолях наблюдалась гиперемия и набухание, сопровождавшиеся болями. Больные раком печени и ректума жаловались на боли и чувство напряжения в области опухоли. После наступления лихорадочного периода местные симптомы усиливались, а затем наступал сильный распад опухолевой ткани. После окончания малярийных приступов *можно было установить временное уменьшение размеров опухолей.*

Брауншейн рассматривал свои опыты, как эксперименты по применению неспецифической «раздражающей» терапии, основной момент которой заключается в стимуляции деятельности селезенки и ретикуло-эндотелиальной системы в целом. Тем самым действие на раковые опухоли приписывалось гипотетическим антибластомным гуморальным факторам, вырабатываемым ретикуло-эндотелиальной системой и селезенкой. Если мы позволяем себе не согласиться с таким решением вопроса, то вовсе не потому, что не считаем возможным участие в противораковой защите гуморальных факторов, вырабатываемых ретикуло-эндотелиальной системой и селезенкой.

Более того, не только значительная литература, посвященная роли ретикуло-эндотелиальной системы при раке, но и наши собственные, ранее опубликованные опыты со стимуляцией селезенки ультрафиолетовыми лучами или эксперименты с блокадой ретикуло-эндотелиальной си-

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

стемы или спленектомией при трансплантации опухолей могли нас убедить в важной роли этой системы в борьбе с злокачественными новообразованиями. Все же нет никаких убедительных доказательств, что противораковая защита организма, может быть сведена к действию так называемых, неспецифических гуморальных факторов, как думали лет двадцать пять назад и как некоторые продолжают по инерции полагать и сейчас.

Теперь же, в свете многих фактов, совсем не просто ответить на вопрос: прав ли Брауншгейн в своих предположениях о механизме действия малярии на опухоли человека?

Мы могли видеть, из каких сложных этапов слагается даже временная регрессия злокачественной опухоли, какие своеобразные и глубокие клеточные и тканевые изменения здесь происходят, как важно при этом своевременное вступление в начавшийся процесс общих защитных сил организма. Выпадение какого-либо звена из сложной цепи клеточных и гуморальных факторов обратного развития опухоли прекращает его течение или даже сводит на нет временно достигнутый эффект. Вот почему теперь уже нельзя с такою легкостью судить о том, какие основные факторы играли в несомненно достигнутом положительном, хотя и кратковременном эффекте лечения рака малярией. Мы уже сейчас не можем с легкостью приписать положительный эффект от малярии только улучшению состояния ретикуло-эндотелиальной системы. Ведь мы видели, что под влиянием некоторых микробных факторов менялись сами раковые клетки, происходили существенные изменения и их цитоплазмы и ядер, резко снижался митотический коэффициент. А далее начинались изменения в строме, менялись существенным образом состав и поведение средне-тканевых клеток, и все клетки, которым наши знания приписывают то или иное значение в защитной системе организма начинали проникать и действовать среди злокачественной ткани, где одновременно чрезвычайно возрастали полиморфные процессы клеточной дегенерации и смерти. И если сегодня мы еще покуда ничего не можем сказать о реакции нервной системы опухолей на микробные факторы, то мы знаем — об этом говорят многие исследования — реакцию сосудов опухоли на определенную группу микробных факторов, которая ведет к разрушению капиллярной сети и тем самым к глубокому нарушению не только питания злокачественных клеток, но и всего их обмена веществ. Наконец, было показано, что некоторые микробные факторы нарушают определенные стадии деления злокачественных клеток.

Покуда мы говорили только о той категории микробных факторов, которые *непосредственно* действуют на те или иные элементы опухоли, однако, нет никакого сомнения, что не меньшее значение принадлежит микробным факторам, которые действуют на опухоль не прямо, а *опосредованно* через многообразные физиологические системы организма, вовлекаемые прямо или косвенно в инфекционный процесс. И нет также сомнения, что мы должны считаться и с такими процессами, в которых сочетается и прямое и опосредованное влияние на опухоли.

Если учесть все сказанное, то становится понятным, что упрощенное решение вопроса о механизме действия малярии на рак становится невозможным, так как мы видели какими многообразными средствами обладает организм для защиты от злокачественных клеток и, как эти природные защитные факторы в организме, пораженном раком, можно восстановить, направить и усилить.

Мы намеренно выбрали в качестве первого примера вопрос о действии малярийной инфекции на рак, поскольку на этом примере можно вскрыть всю сложность такого вопроса, тем более для нас важного, что

плазмодий малярии подобно шизотрипанум является представителем царства простейших. Истинное же решение вопроса о значении малярийной инфекции надо искать на путях эксперимента. И вот в этом плане нельзя не вспомнить о нашей попытке создать экспериментальную модель для решения этой задачи, когда мы начали изучать действие куриной малярии на развитие саркомы Роуса. Как уже было ранее сказано, эта инфекция не оказала никакого действия на саркому кур. Для нас такой результат явился прямым указанием на *сложность отношений между определенным видом инфекции, определенным типом опухоли и условиями, в которых эти взаимоотношения протекают*. Опыт с куриной саркомой тем более поучителен, что другая инфекция—туберкулез—безусловно действует подавляющим образом на развитие этих же опухолей.

В этом отношении большой интерес представляют наблюдения Тейчлендера (1929), над влиянием туберкулезной инфекции на саркому кур. В опыте Тейчлендера было установлено, что у 80 кур, которым была привита саркома, опухоли развились у 53 птиц, из остальных 27 кур опухоли не развились у 8, регрессировали у 16, развивались плохо у 3. Из 27—у 23 птиц был установлен туберкулез легких или кишечника. В следующих опытах саркомные куры специально заражались туберкулезом. При этом было показано, что туберкулезная инфекция вызывает регрессию саркомы Роуса.

Тейчлендер считает, что его наблюдения дают экспериментальное доказательство того, что «осложнение» туберкулезом, по крайней мере в начале развития злокачественного новообразования, оказывает резко тормозящее влияние на опухоль. То, что регрессия или излечение опухолей фактически находится в причинной связи с туберкулезом, прямо вытекает из того, что спонтанная регрессия саркомы Роуса без туберкулеза, как известно, встречается очень редко. Регрессия в случаях заражения туберкулезом наступала именно в прямой связи с развитием инфекции, *при хорошем состоянии животных*, в то время, как контрольные куры погибали значительно раньше.

Тейчлендер пишет: «Таким образом удается путем последующей инфекции довести до регрессии и излечения уже развивающиеся опухоли, если только туберкулез имеет время, чтобы проявить свое действие. Поскольку при других инфекционных заболеваниях, как дифтерия, оспа (спонтанная и экспериментальная), гнойный перитонит таких явлений, как при туберкулезе, не было, я считаю возможным признать, что туберкулезные бациллы обладают особым свойством вызывать неспецифический иммунитет против опухоли Роуса». Несомненно, что наблюдения Тейчлендера интересны, но прав ли он в своем утверждении, что ингибиторное действие туберкулезной инфекции целиком сводится к явлениям так называемого «неспецифического иммунитета»,—в этом можно сомневаться. Тем более, что и сам Тейчлендер указывает, что *другие инфекции, дифтерия, оспа, гнойный перитонит), ни в малейшей мере не оказывали такого действия, как туберкулезная инфекция.*

Мы думаем, что можно выдвинуть две рабочие гипотезы. Первая. как известно, саркома кур вызывается фильтрующимся вирусом, поэтому можно полагать, что туберкулезный токсин является ингибитором вируса саркомы Роуса. Вторая гипотеза: туберкулезный токсин специфически поражает саркомные клетки. Эти два предположения имеют больше основания на признание, чем предположение Тейчлендера о «неспецифическом иммунитете», тем более что оно ничем не может быть подкреплено и вступает в противоречие с тем, что он сам наблюдал при других инфекциях, не дававших никакого эффекта.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Наблюдения Тейчлендера находятся в идейной связи с многочисленными клиническими и секционными наблюдениями, но их итоги разнородны и подчас противоречивы: одна группа исследователей утверждает, что туберкулез действует ингибиторно на рак, а другая группа — это обстоятельство отрицает. Геддеус (1935), который специально изучал этот вопрос, считает, что комбинация туберкулеза и рака возможна только при определенных условиях, к которым следует отнести случаи, когда латентный туберкулез активируется раковой кахексией. Когда же активный туберкулез и канцер возникают разновременно, то бурное развитие туберкулеза, подавляет процесс злокачественного роста. Поэтому активный туберкулезный процесс и развивающийся раковый процесс совместно встречаются весьма редко. Причину этого Геддеус видит в том, что туберкулез активирует ретикуло-эндотелиальную систему.

К этому надо добавить, что многие исследователи (Пирль, 1928, 1929; Штурф, 1928; Руэ, 1929; Мак Интош, 1930 и др.) высказывались в пользу существования антагонизма между туберкулезной инфекцией и злокачественными опухолями. Многочисленные патогистологические, статистические и клинические наблюдения должны были побудить некоторых исследователей применить имевшийся в их распоряжении препарат из туберкулезных палочек—туберкулин. Однако попытки лечить рак инъекциями туберкулина не дали, в общем, заметных результатов, несмотря на большое число наблюдений. Опыты с действием туберкулина на экспериментальные опухоли животных также не показали однозначных результатов у разных исследователей. Укажем на одну из последних работ Н. В. Карнеля, Ф. И. Бранзбурга и Ф. Ханеня (1947), которые пришли к выводу, что туберкулин бычьего типа при подкожном применении оказывает некоторое тормозящее действие на рост саркомы 16 крыс и саркомы Крокера у мышей. Эти и подобные опыты не дали ясных результатов. Можно думать, что покуда не будет систематических опытов по изучению действия *различных фракций протоплазмы* туберкулезной палочки на разные типы опухолей, покуда не будет учтено значение количества введенного активного начала и др., до тех пор нельзя будет решить вопроса — прямое или опосредованное действие оказывает туберкулезная инфекция на опухоль. Но действие туберкулезной инфекции на рак животных избирательно: на это указывают *отрицательные* опыты Кона и Колье с кроличьей карциномой; *в этом случае антагонизм между туберкулезной инфекцией и карциномой отсутствует.*

Теперь от рассмотрения примеров влияния инфекции на рак, взятых из специальной литературы, мы хотим перейти к описанию опытов, выполненных в нашей лаборатории.

Влияние трех инфекций на кроличью карциному было подробно изучено Г. С. Юмашевым. Сперва было исследовано влияние *дифтерийной инфекции*. Эта работа продолжает наши ранние наблюдения над действием дифтерийного токсина на спонтанные опухоли мышей и на кроличью карциному В опытах Г. Юмашева кролики предварительно подвергались подкожной иммунизации дифтерийным анатоксином, после чего этим кроликам прививалась в яичко опухоль Браун-Пирс. Через 5—8 дней, к моменту развития опухоли в яичке, подкожно вводилась живая культура дифтерийных бактерий, затем повторно на 12-й день от начала опыта

Из опыта с дифтерийной инфекцией можно сделать следующие выводы:

1. Подкожное введение живой культуры дифтерийных бактерий, после предварительной иммунизации, вызывает обратное развитие кроличьей карциномы.

2. Живая культура дифтерийных бактерий препятствует развитию метастазов в организме кролика, пораженного карциномой.

3. Существенно отметить, что группе контрольных кроликов вводился дифтерийный анатоксин, который не оказал никакого действия ни на развитие опухолей, ни на процесс метастазирования. Этот результат полностью подтверждает раннее наше наблюдение о полной неэффективности анатоксина и при перевиваемой аденокарциноме мышей.

Опыты с живой дифтерийной культурой интересны тем, что эффект, полученный при инфекции, *может быть воспроизведен введением соответствующих доз дифтерийного токсина.* Отсюда вытекает, что обратное развитие карциномы зависит от специфического действия дифтерийного токсина, который может вводиться непосредственно или образовываться в самом организме, предварительно иммунизированного кролика, в результате размножения и жизнедеятельности дифтерийных бактерий. Хотя хорошо известно, что токсин является основным фактором патогенного действия возбудителя дифтерии, тем не менее инфекционный процесс, вызванный этим возбудителем, является весьма сложным и вовлекает функции различных систем организма. Однако повторяем снова: *не инфекционный процесс с его сложными механизмами вызывает подавление процесса метастазирования и обратное развитие основной опухоли, а дифтерийный токсин, или какой-либо из его химических компонентов.*

Вторым примером влияния инфекции на кроличью карциному может служить *инфекция, вызываемая кишечной палочкой.* Предварительные наблюдения показали, что 2 млрд. бактерий, введенные внутрибрюшинно, вызывают болезненное состояние у кролика в течение 8—10 дней. В опыте 30 кроликам была привита в яичко карцинома кролика. Одной части этих кроликов была введена внутрибрюшинно культура кишечной палочки, другая часть кроликов была оставлена для контроля. Итоги опытов показали:

1) в 40% у подопытных кроликов в яичке образовывались опухоли, но метастазы отсутствовали;

2) в 15% у подопытных кроликов не было ни метастазов, ни каких-либо уплотнений в яичке;

3) в 45% при развитии опухоли в яичке, во внутренних органах имелись метастазы, однако обширное метастазирование во внутренних органах встречалось только в 25%;

4) в 60% продолжительность жизни подопытных кроликов была более 70 дней, считая с момента прививки карциномы, в то время как кролики контрольной группы в большинстве погибли значительно раньше при явлениях крайнего истощения.

Таким образом, живая культура кишечной палочки, введенная внутрибрюшинно, препятствует развитию кроличьей карциномы, причем в 55% отмечается полное отсутствие метастазов. Наши опыты, еще не завершенные, выяснили, что эффект действия кишечной палочки связан с *определенной* химической фракцией, однако ее действие на *спонтанные* опухоли мышей оказалось относительно слабым.

Третьим примером может служить действие экспериментальной тифозной инфекции на кроличью карциному. С этой целью кроликам с привитой в яичко карциномой внутрибрюшинно вводилась культура Bact. typhi в количестве 1,2 млрд. микробных тел. Результаты этого опыта были отрицательные Живая культура Bact. typhi, введенная внутрибрюшинно карциноматозным кроликам, *не оказала заметного действия ни на развитие основной опухоли в яичке, ни на процесс метастазирования,*

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

только в отдельных случаях можно было заметить некоторое замедление образования метастазов.

* *
*

Мы привели многообразные опыты, в которых было установлено в различной степени обратное развитие опухоли у животных, инфицированных разнообразными микроорганизмами—кишечной палочкой, тифозными бактериями, трипанозомами разных видов, стрептококками и др. При анализе этого явления возникает прежде всего вопрос о роли пирогенного фактора микробных клеток—не является ли причиной регрессии опухоли высокая температура, сопровождающая как правило инфекционный процесс? Этот вопрос получает *отрицательный* ответ. Основанием к этому являются следующие наблюдения:

1. Изучая действие кишечной палочки на спонтанные карциномы белых мышей, мы пытались раздельно действовать выделенными фракциями—обладающей пирогенными свойствами, и не обладающей этой способностью. Регрессия опухолей наблюдалась *только* у животных, получивших апирогенную фракцию, в то время как введение фракции, носительницы пирогенных свойств, не оказывало заметного влияния на спонтанные карциномы.

2. Тот же вывод заставляют сделать и наблюдения, произведенные над течением рака Браун-Пирс у животных, страдавших шизотрипанной инфекцией. При введении трипанозом у кроликов, как правило, наблюдалась высокая температура в течение первых нескольких дней после заражения. Затем температура падала до нормы и более не поднималась на протяжении длительного периода времени—иногда, до 2—3 месяцев. Трипанозомиаз у кроликов протекал в митигированной форме. И вот у этих животных, которые имели *нормальную* температуру на всем протяжении болезни, тем не менее наступала частая и ясно выраженная регрессия опухоли, как это излагалось выше. Это не позволяет связать регрессию рака Браун-Пирс у животных, больных трипанозомиазом с влиянием пирогенных факторов, проявлявших свое действие в первые дни после заражения.

3. В серии опытов экспериментальные животные, привитые раком Браун-Пирс, получали затем внутрибрюшинную инъекцию чужеродной крови, в ответ на введение которой они реагировали подъемом температуры. Однако пирогенное действие чужеродного белка и в этих случаях не оказало влияния на рост раковой опухоли ни в одном из поставленных экспериментов.

4. В некоторых опытах удавалось вызвать обратное развитие опухоли путем введения живых или убитых тифозных бактерий. Как в том, так и в другом случае животные получали, наряду с другими фракциями тифозного микроба, также и пирогенные вещества, всегда присутствующие в неразрушенной клетке тифозного возбудителя. Можно было бы прийти к заключению о том, что эти вещества и повинны в обратном развитии злокачественного новообразования. Однако, опыты показали, что фракция исследованного штамма тифозных бактерий, обладавшая пирогенным действием, не была способна вызвать процесс обратного развития.

5. Многочисленные эксперименты показали, что из штамма трипанозом удается получать препарат, не обладающий пирогенным свойством, в то же время содержащий антибластомный фактор.

Таким образом, совокупность наблюдений, полученных в разнообразных экспериментах, заставляет исключить действие высокой температуры, развивающейся в течение инфекционного процесса, как фактора подавления злокачественного роста. Как самостоятельный фактор, высокая температура *не приводит к разрушению* раковой опухоли, а пирогенная фракция микробных клеток не является носительницей антибластомного начала.

Рассматривая вопрос о связи между развитием инфекционного процесса и развитием злокачественного новообразования, необходимо остановиться еще на одном моменте—на действии фактора проницаемости, содержащегося в микробных клетках. Шизотрипанум подобно другим паразитам обладает фактором проницаемости. Это было установлено в нашей лаборатории Э. М. Гинцбург. Как и у других патогенных микробов гиалуронидаза сама по себе не оказывает токсического действия, не разрушает клеток и тканей в инфицированном организме, так и в злокачественной опухоли гиалуронидаза способна оказать действие лишь на межклеточное основное вещество—гиалуроновую кислоту. Злокачественные же клетки остаются неповрежденными, как они не повреждаются и в других тканях, где гиалуронидаза оказывает действие на межклеточное тканевое вещество. Из всего сказанного следует, что роль гиалуронидазы в процессе обратного развития опухоли может быть только вспомогательной.

Решающая роль принадлежит антибластомному фактору, связанному с одной из химических фракций микробной клетки, независимо от фермента гиалуронидазы. В противном случае обратное развитие опухоли должно было бы возникать при введении многочисленных продуктов микробного происхождения, полученных из культур микроорганизмов, содержащих гиалуронидазу. В действительности же этот процесс вызывается лишь определенными видами микробов, относящихся к различным систематическим категориям.

Эксперимент показывает следующее:

1. Разрушающее действие на опухоль может быть связано с такой фракцией микробной клетки, которая для нормальных тканей и органов безвредна. Таким примером является антибластомная фракция из шизотрипанум.

2. Канцеролитическое действие может быть связано с такими продуктами микробного происхождения, которые, не повреждая все соматические клетки, связываются лишь с высоко специализированной тканью, (например, с нервной), где и вызывает *функциональное* и органическое поражение. И вот такие продукты, казалось бы весьма далекие по своей функциональной специфичности от антибластомной функции, оказывают канцеролитическое действие на злокачественную опухоль, как это мы видели в ранее проведенных экспериментах с действием столбнячного токсина на аденокарциному белых мышей.

3. В то же время продукты жизнедеятельности микробов, высоко токсичные для нормальных тканей, могут и не обладать разрушительным действием в отношении раковых клеток, как это можно видеть на примере Bac. histolyticus, оказывающем мощное литическое действие на здоровую ткань и не влияющем на ткань злокачественную.

Таким образом, следует признать, что в микробных клетках носительницей антибластомного фактора является определенная химическая фракция, которая отнюдь не обязательно является при этом также и носительницей токсических, литических или некротизирующих свойств в отношении нормальных клеток. Эта фракция оказывает свое действие, подчиняясь общему закону специфичности, управляющему биологическими явлениями.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Возвращаясь к шизотрипанной инфекции, следует обратить внимание на весьма важный факт: при широком диапазоне антибластомного действия на опухоли человека и на опухоли многих видов животных, шизотрипанная инфекция оказывает ингибиторный эффект *разной* степени. Это можно было видеть в многочисленных опытах Р. В. Фрадкиной, Г. И. Кац и А. С. Скориковой, установивших различие индекса ингибиторного действия шизотрипанных культур на саркому Крокера (от 2.88 до 15). То же явление ранее наблюдал в нашей лаборатории Л. Б. Левинсон, установивший в серии последовательных опытов, что шизотрипанная инфекция подавляет рост саркомы Крокера в 2—4—5—6 раз по сравнению с контролем. Опыты Фрадкиной, Кац и Скориковой производились с культурами, полученными на искусственных питательных средах. Это могло быть причиной вариабильности антибластомных свойств штаммов. Но опыты Левинсона производились путем заражения саркомных мышей кровью мышей, содержавшей трипанозомы. Возникает вопрос: отчего зависит разная степень действия шизотрипанной инфекции в аналогичных условиях опыта?

Нетрудно доказать, что регрессия опухолей, вызываемая инфекцией, обязана наличию в теле шизотрипанум антибластомной фракции, которая может быть извлечена и очищена от других не антибластомных фракций протоплазмы клеток шизотрипанум. Но требуется ответить на вопрос: что может быть причиной разной интенсивности действия одного и того же антибластомного фактора, в данном случае вводимого с живой культурой трипанозом? Надо полагать, что возникающая при этом регрессия опухоли является результатом сложного процесса, в котором участвуют физиологические механизмы организма, патогенные факторы бластомы и антибластомные факторы культуры шизотрипанум. Не подлежит сомнению, что каждый из этих факторов может вносить элементы вариабильности в процесс регрессии. Однако какой из них наиболее активен в этом смысле?

Многолетние наблюдения показывают, что штаммы шизотрипанум, культивируемые на нормальных мышах, сохраняют многие годы свои видовые свойства и в том числе антибластомные. Штамм саркомы Крокера, при строгом соблюдении правил перевивок, также дает относительно однотипные результаты в каждой отдельной серии перевивок. Следует признать, что основным меняющимся фактором в описанных опытах были подопытные животные. Значение свойств или состояния организма в процессе взаимодействия между опухолью и шизотрипанной инфекцией ясно выступает на примере наблюдений Хаушка (1947), который установил влияние пола животного на течение инфекции; для одного штамма мышей среднее число трипанозом в крови для самцов равнялось 3250, а для самок—1400, для другого штамма мышей соответственно были получены цифры 1022 и 502.

Следовательно, и в организме мышей, пораженных саркомой, шизотрипанная инфекция также развивается по-разному, в зависимости от его *гормональных* особенностей, особенностей *обмена веществ* Как прямое следствие этого и реакция, вызываемая антибластомным фактором шизотрипанум, будет иметь различное выражение—разную динамику, разную интенсивность.

Глубокое значение приведенных фактов заключается в том, что они ставят вопрос: не могут ли физиологические особенности, связанные с обменом веществ, оказывать своеобразное действие не только на живую культуру шизотрипанум, но и на отдельные составные части протоплазмы трипанозом, ибо, что означает тот факт, что в организме самки возникает торможение в развитии трипанозомиаза? Это может означать,

что физиологические механизмы инфицированного организма нарушают некоторые компоненты трипанозом, тем самым тормозя размножение и обезвреживая действие паразита. Какой же вывод вытекает из этих экспериментов, если анализировать их в аспекте биотерапии рака при помощи шизотрипанного препарата? Во всяком случае, вышеприведенные опыты выдвигают мысль, что в организме человека реакция на продукты шизотрипанной клетки, каковым является применяемый при раке препарат, может быть несколько различна, в зависимости от гормональных или физиологических особенностей организма. Допустима также гипотеза о том, что в определенных физиологических условиях возможно и разрушение, полное или частичное, той фракции шизотрипанной клетки, которая является носителем антибластомной активности.

Однако самым существенным и решающим, что необходимо здесь подчеркнуть, является *стойкость* антибластомного фактора шизотрипанум, в силу чего его специфическое действие закономерно повторяется, не взирая на физиологические различия видовые, расовые или связанные с полом, варьируя при этом в зависимости от этих условий. Мы видели в клинических наблюдениях, что в одних случаях защитные функции организма — высоко активны, в других же — в силу физиологических особенностей организм ареактивен. Эффект от действия одного и того же антибластомного препарата будет различным в зависимости от коррелятивных связей, соединяющих три действующих начала:

1) активный микробный фактор обратного развития;
2) характер и свойства злокачественной опухоли;
3) состояние макроорганизма, пораженного раком.

Из них нет ни одного, которое играло бы в регрессии подчиненную или меньшую роль. Они равнозначны и в их соотношении развертывается процесс обратного развития раковой опухоли, способный привести к клиническому выздоровлению. Этот неотвратимый закон регрессии относится ко всем случаям действия антибластомных препаратов, независимо от того какие микробы служат источником их происхождения.

Когда в целом расматриваешь все, что известно из экспериментов о действии различных инфекций на рак, то может создаться на мгновение совершенно ложное впечатление, что чуть ли не каждый микроб, введенный в организм, оказывает ингибиторное действие на опухоли. Однако такое впечатление очень далеко от истины. Прежде всего не надо забывать, что доказана инактивность очень большого числа микробов—всех этих работ мы не касались, они лежат вне нашей темы. Но больше всего нас учит повседневный опыт. Каждый экспериментатор видел в изъязвившихся опухолях животных богатую и разнообразную флору, каждый клиницист видел инфицированные опухоли, но не мог подметить регрессивного влияния флоры бактериально загрязненных опухолей, будь то опухоли прямой кишки, или рак легкого. Однако, если число индиферентных для ракового организма микробов весьма велико, то все же мы видим не малое число инфекций, которые оказывают заметное, а в некоторых случаях, совершенно неоспоримое действие. *Было бы непростительной ошибкой предполагать, что факторы обратного развития,* связанные с жизнедеятельностью *различных микробов, идентичны, а механизм их действия—одинаков.* Для такого утверждения, как мы видели, нет никаких оснований. Скорее можно предположить, что здесь мы имеем то же положение, что и для антибиотиков, действующих на различные группы бактерий. Теперь хорошо известно, что антибиотики являются химически разнородной группой. Однако один и тот же антибиотик может действовать на различные виды микробов, и, что для нас гораздо важнее, разнородные по своему химическому строению антибиотики могут активно

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

действовать на одинаковые виды бактерий, *затрагивая в них разные физиологические системы и приводя их по разным путям к конечному эффекту*. Так же, по-видимому, обстоит и с антибластомными веществами микробного происхождения. Различие действия на раковые клетки мы старались показать при сравнении шизотрипанного фактора и полисахарида B. prodigiosum. Так же, по-видимому, различен механизм действия дифтерийного токсина и полисахарида B. prodigiosum. Если мы примем, как вполне доказанное положение, что существует целый ряд и притом различных по своей биохимической природе антибластомных веществ микробного происхождения, которые при определенных дозах в соответствующих типах опухолей могут вызвать как отдельные стадии, так и весь многостадийный процесс обратного развития злокачественных опухолей, то перед нами встанет вопрос: как сочетать это положение с ортодоксальным утверждением *автономности*, высокой биологической активности и агрессивности *раковых клеток?* На этот вопрос может быть только один ответ. раковые клетки являются по отношению к ряду внешних факторов весьма *ранимыми, гораздо более ранимыми, чем любые нормальные клетки*. Отсюда следует, что *агрессивность злокачественных тканей неизменно сочетается с повышенной чувствительностью к целому ряду внешних факторов,* из которых мы исследовали факторы микробного происхождения.

Сопоставляя все сказанное здесь и в предыдущих главах, можно прийти к следующим выводам:

1. В ряде случаев и у человека и у животных может наблюдаться антагонизм между некоторыми инфекциями и развитием злокачественных опухолей.

2. Механизм ингибиторного действия некоторых инфекций на рак много сложнее, чем это можно было предположить при первоначальном анализе.

3. Ингибиторное действие некоторых инфекций на рак связано с тем, что возбудители этих инфекций образуют вещества, влияющие в большей или меньшей мере и в разной степени избирательно на метаболизм злокачественных клеток, поражая разные их компоненты.

4. Микробы—источники антибластомных веществ значительно более многообразны и многочисленны, чем микробы—возбудители инфекционных болезней. Если возбудитель какой-либо инфекции содержит антибластомную фракцию, то инфекционное заболевание, вызванное им в организме, пораженном раком, может сопровождаться ингибиторным действием в отношении злокачественного процесса. Но антибластомная фракция может содержаться в неболезнетворных микробах или микроб может быть патогенным для одного вида животных, а его антибластомная фракция может быть способна вызвать регрессию опухолей у другого вида животных.

* *
*

Многие изложенные в этой части труда факты и предположения являются необходимыми предпосылками при рассмотрении далее описанных наблюдений над действием противоракового антибиотика из шизотрипанум на злокачественные опухоли и, в первую очередь, на раковые поражения человека.

IV часть

ОБРАТНОЕ РАЗВИТИЕ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЧЕЛОВЕКА И ЗАКОНОМЕРНОСТИ ДЕЙСТВИЯ ШИЗОТРИПАННОГО ПРЕПАРАТА

С того момента, как разнообразными экспериментами были доказаны антибластомные свойства культур шизотрипанум, а специальные исследования показали безвредность для человека препарата из этих культур,—начались клинические наблюдения, основной целью которых являлось установить закономерности течения рака в условиях систематического введения больным препарата из шизотрипанум. Клинические наблюдения осуществлялись под руководством проф. Б. Э. Лимберга, проф. В. М. Святухина и проф. Л. М. Нисневича, научными работниками клиники: И. А. Андреевым, Г. С. Юмашевым, Г. А. Дрейцером, И. Рутковской, И. Чегис, Г. Е. Марантиди. Истории болезней, написанные этими клиницистами, послужили материалом для анализа закономерностей регрессии злокачественных опухолей человека под влиянием противоракового антибиотика из шизотрипанум. Кроме того, в целом ряде случаев мы прибегали к консультациям проф. Б. А. Егорова, проф. И. Л. Фаермана, проф. М. С. Александрова, проф. Л. М. Ратнера. Патоморфологический диагноз ставился проф. В. Т. Талалаевым, проф. Ф. И. Пожариским и проф. Я. Л. Рапопортом.

Основными формами, при которых применялся препарат в клинике, были рак губы и рак грудной железы.

Рак губы был избран нами как форма открытого поражения, доступная визуальному наблюдению, что создавало возможность систематически контролировать действие антибиотика как на очаг поражения, так и на весь организм больного. Рак грудной железы был избран как форма закрытого поражения, при которой более чем при других формах было доступно осуществлять наблюдения не только клинически, но и путем повторных биопсий.

На протяжении трех лет испытания культурального препарата в клинике (1948—1951 гг.) мы наблюдали 24 больных раком губы. У 5 из 24 больных эффект действия препарата отсутствовал и наблюдался в разной степени у 19 больных, из которых 11 имели поражение в 1 стадии, 7—во второй и 1—в третьей стадии.

Из 73 больных раком грудной железы эффект действия отсутствовал у 33 больных и в разной степени был отмечен у 40 больных, из которых 13 имели заболевание в первой стадии, 23 — во второй и 4 — в третьей стадии. Особо следует отметить, что при раке грудной железы мы стали наблюдать сравнительно более длительный эффект от применения препарата только после того, как клиницисты стали прибегать к удалению основного опухолевого узла в пределах макроскопически пораженных тканей, производя такое сугубо паллиативное вмешательство в процессе непрерываемого курса внутримышечных инъекций препарата.

Группа больных, которая реагировала на инъекции препарата стойкими признаками регрессии опухоли и общим удовлетворительным состоянием, была вновь освидетельствована комиссией Ученого Совета Министерства здравоохранения Союза ССР в 1955 г. после того, как по

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

окончании лечения истекло 5 или более лет. Эти наблюдения описаны наряду с некоторыми другими, имеющими меньший срок.

РЕГРЕССИЯ РАКА ГУБЫ

Наблюдение 1

Больной Г., 48 лет. Клинический диагноз: *рак* нижней губы, гистологический—*плоскоклеточный рак.*

Зимой 1946 г. на нижней губе появилась бородавка, которую больной прижег кислотой; на этом месте образовалась язва. Весной 1947 г. пораженный участок губы был удален оперативным путем. Спустя ½ года, в январе 1948 г. на месте рубца образовалась корка, которая в дальнейшем то появлялась, то отпадала, оставляя язву.

Симптомы поражения (12 мая 1948 г.).

На нижней губе слева, в области красной каймы—опухоль фиброзной плотности, размером 1,0×0,5 *см.* При ощупывании периферический край ее несколько выделяется как более плотный. Все образование над уровнем окружающей слизистой не выступает. Окраска того же цвета, что и окружающей слизистой, но матового оттенка. Новообразование окаймлено узким валиком. Справа — трещина шириной 0,2 *см,* глубиной—0,3 *см.*

Красная кайма губы покрыта участками гиперкератоза.

У левого края ротовой щели имеется рубец—след оперативного вмешательства, произведенного год назад весной 1947 г. по поводу язвы после ожога.

Лимфатические железы в подбородочной области не прощупываются.

14 мая 1948 г. больному произведена биопсия, для чего иссечена под местной инфильтрационной анестезией ¼ часть участка гиперкератоза. Патоморфологическое заключение: «Начинающийся плоскоклеточный рак».

14 мая 1948 г. больному был начат курс инъекций сухого препарата, полученного из культур шизотрипанум, выращенных на искусственных питательных средах (модификация VI).

Инъекции препарата и течение болезни

Инъекции препарата производились внутримышечно в ягодичную область, один раз в день. Дозы в отдельных инъекциях были следующие:

Инъекция	Доза в условных единицах	Дата
1	200	14.V
2	400	15.V
3	400	17 V
4	600	18.V
5	800	19 V
6—37	1000—1800	20.V —29 VI
38—75	2000—2500	30.VI —27.VIII
76—88	3000—4000	28 VIII—11.IX

После 62 инъекций (100 800 единиц) ранее определявшееся плотное образование исчезло. Рубец—след бывшей биопсии, произведенной 14 мая 1948 г.—в хорошем состоянии. На поверхности красной каймы нижней губы пространство протяженностью около 2 *см* покрыто участками гиперкератоза, имеющими 0,2—0,3 *см* в диаметре, трещина справа имеет протяженность 0,2 *см,* стала поверхностной. В подчелюстной области прощупываются мягкие лимфатические узлы, слева размером 1,25×0,5 *см,* справа—три узла размером 1,0×0,5 *см* каждый.

Инъекции прекращены 22.IX—1948 г. Видимых признаков поражения нет. Всего в первом курсе в 88 инъекциях введено 171 170 единиц препарата.

При клиническом осмотре 20.X.48 г., в состоянии больного изменений не установлено: признаков рецидива или метастазов не обнаружено. В подчелюстной области—лимфатические узлы мягкой консистенции, справа размером—1×0,5 *см,* слева—1,7×0,5 *см.*

Второй курс инъекций и течение болезни

После 75—дневного перерыва, 27 ноября 1948 г. был начат с профилактической целью второй курс инъекций препарата той же модификации. В первую инъекцию было введено 1000 единиц, затем по 2 000 ежедневно.

После одиннадцати инъекций, по заключению комиссии Академии медицинских наук, больному с целью контроля было произведено клиновидное иссечение рубца, оставшегося от биопсии, и подчелюстных желез слева.

Иссеченный участок нижней губы имел размер в основании—2 *см,* в боковых сторонах—по 2 *см,* в высоту—1,75 *см.* Лимфоузлы имели размер: один—1×0,5 *см,* второй—0,5 *см* в диаметре. По внешнему виду они не имели характера канкрозных.

При *гистологическом* исследовании *признаков первичного* или *метастатического опухолевого процесса ни в одном из исследованных участков не обнаружено.*

Второй курс инъекций был закончен 17.I.1949 г.; всего во втором курсе было сделано 42 инъекции, в которых введено 93 000 единиц препарата—от 2 000 до 3 000 единиц на одну инъекцию. Клинический осмотр больного, произведенный 17 января, 17 февраля, 25 марта и 1 августа 1949 г., в марте 1950 г. и в апреле 1955 г. показал отсутствие каких-либо признаков рецидива или метастазов. Срок наблюдения — 7 лет (фото 1, 2, 3, 4)*.

Наблюдение 2

2. Больной П. 40 лет. Клинический диагноз: *рак нижней губы.* Гистологический *плоскоклеточный ороговевающий рак.*

В декабре 1947 г. больной почувствовал языком опухоль на нижней губе. В связи с тем, что опухоль мешала больному, он ее прикусил зубами. На месте укуса, спустя несколько дней образовалась незаживающая язва. Какого бы то ни было лечения больной не применял, лишь время от времени присыпал язву стрептоцидом.

8-го мая 1948 г. больной обратился в клинику биотерапии.

---

* Примечание рисунки в тексте обозначены римскими цифрами (I, II, III и т. д.), рисунки и фотографии на отдельных листах обозначены арабскими цифрами (1, 2, 3 и т. д.).

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Симптомы поражения

В момент поступления в клинику, 8 мая 1948 г. у больного П. в средней части нижней губы — язвенная поверхность, покрытая тонкой коркой, размером около 1 *см* в диаметре. Края язвы выступают в виде валика шириной в 0,2—0,3 *см*. При ощупывании все образование имеет более плотную консистенцию, чем остальная часть губы. Периферический валик в задней своей полуокружности имеет более плотную, почти хрящевую консистенцию. В подчелюстной области прощупываются подвижные, овальной формы, лимфатические узлы размером справа 1,5×1,0 *см*, слева 1,0×0,5 *см*. В подбородочной области лимфатические узлы не прощупываются.

14-го мая 1948 г. произведена биопсия, для чего под местной анестезией клиновидно иссечен сегмент размером в одну четвертую часть опухоли.

При гистологическом исследовании обнаружена «картина плоскоклеточного ороговевающего рака с образованием раковых жемчужин, значительным количеством митозов в эпителиальных клетках, обильным воспалительным инфильтратом соединительнотканной основы и поверхностным изъязвлением».

14-го мая 1948 г. больному начат курс инъекций препарата VI модификации.

Курс инъекций и течение болезни

Препарат вводился больному один раз в день, внутримышечно, в область ягодичной мышцы (за исключением первой инъекции, произведенной паратуморально). Больной на протяжении курса инъекций получал препарат в дозах от 200 до 3000 единиц в инъекцию:

Инъекция	Доза в единицах	Дата
1	200	14 V
2	400	15 V
3	400	17 V
4	600	18 V
5	800	19 V
6–47	1000—2000	20 V —15 VII
48—63	2000—3000	16 VII—10 VIII

После 13 инъекций (12 140 единиц) на участке, соответствующем месту биопсии—поверхностная эрозия длиной около 1 *см*, шириной около 0,3 *см*, покрытая сероватым отделяемым, образующим корочку. Вправо от эрозии—пораженный участок 0,8×0,3 *см* плотной консистенции.

После 21 инъекции — 22 400 единиц в средней части губы осталось уплотнение размером 0,25—0,3 *см* в диаметре. Язвенная поверхность исчезла.

После 31 инъекции 38 400 единиц, при консультативном осмотре больного установлен участок уплотнения лишь в центре, соответственно рубцу от биопсии.

После 52 инъекций — 82 500 единиц, при ощупывании в толще губы — уплотнение без четких границ.

Всего больной принял 63 инъекции—107 500 единиц.

10-го августа 1948 г. больной самовольно прекратил инъекции.

30.XII.48 г. Нижняя губа нормальной окраски. В центре ее со стороны слизистой можно отметить незначительный рубчик—след биопсии. При пальпации губа мягкая. В области рубца незначительное уплотнение рубцового характера. В правой подчелюстной области прощупывается лимфоузел 1,25×0,75 *см*. В левой — 0,75×0,5 *см*. В подбородочной области лимфоузлы не пальпируются. Признаков рецидива и метастазов не обнаружено.

15.IV.49 г. Признаков рецидива и метастазов нет.

Освидетельствование больного в апреле 1951 г. и 20 марта 1955 г. показало отсутствие признаков рецидива или метастазов.

Срок наблюдения 6 лет 10 месяцев.

На рис. I и фото 5, 6, 7 дано состояние пораженной губы до начала инъекций и по окончании курса инъекций, а также схема регрессии опухоли в процессе инъекций препарата.

Анализы крови

	11 V 48 г.	21 V 48 г.	2 VI 48 г.	11 VI 48 г.
Гемоглобин	70	71	70	70
Эритроциты	4 260 000	4 400 000	4 220 000	4 340 000
Цв. индекс	0,8	0,8	0,8	0,8
Лейкоциты	7 200	7 400	6 800	7 000
РОЭ	3	15	19	28
Эозинофилы	2	3	3	6
Палочкоядерные	2	5	5	4
Сегментированные	71	68	66	65
Лимфоциты	22	20	22	21
Моноциты	3	4	5	4

	22 VI 48 г.	11 VII 48 г.	21 VII 48 г.
Гемоглобин	73	75	75
Эритроциты	4 460 000	4 500 000	4 500 000
Цв. индекс	0,8	0,83	0,83
Лейкоциты	9 400	8 800	6 100
РОЭ	33	20	21
Эозинофилы	4	5	2
Палочкоядерные	6	2	2
Сегментированные	66	64	59
Лимфоциты	20	27	34
Моноциты	4	2	4

Анализируя наблюдение над больным П., необходимо учесть следующие факты:

1. От начала болезни больного П. истекло 6 лет 10 месяцев.

2. Больной поступил в клинику спустя 5 месяцев, после того как обнаружил у себя заболевание. Гистологическое исследование показало *плоскоклеточный ороговевающий рак.*

3. На протяжении своей болезни—с 14-го мая 1948 г. по 10-е августа больной подвергался инъекциям препарата шестой модификации, полученного из культур, выращенных на искусственной питательной среде. Каким-либо другим воздействиям больной *не подвергался.*

4. На протяжении последних 6½ лет *П. практически здоров:* ранее пораженная раковой опухолью губа имеет нормальный внешний вид, мягка на ощупь. Признаков рецидива или метастазов не обнаруживается.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Дальнейшее течение болезни

15.IX.48 г. Рубец на месте бывшей биопсии—мягкий, уплотнений не обнаружено.

21.IX.48 г. При осмотре очагов уплотнения в центре рубца не отмечается. Лимфоузлы не пальпируются.

6.X.48 г. Нижняя губа—мягкая. Признаков метастазов и рецидива нет.

Наблюдение 2. БОЛЬНОЙ П. РАК НИЖНЕЙ ГУБЫ

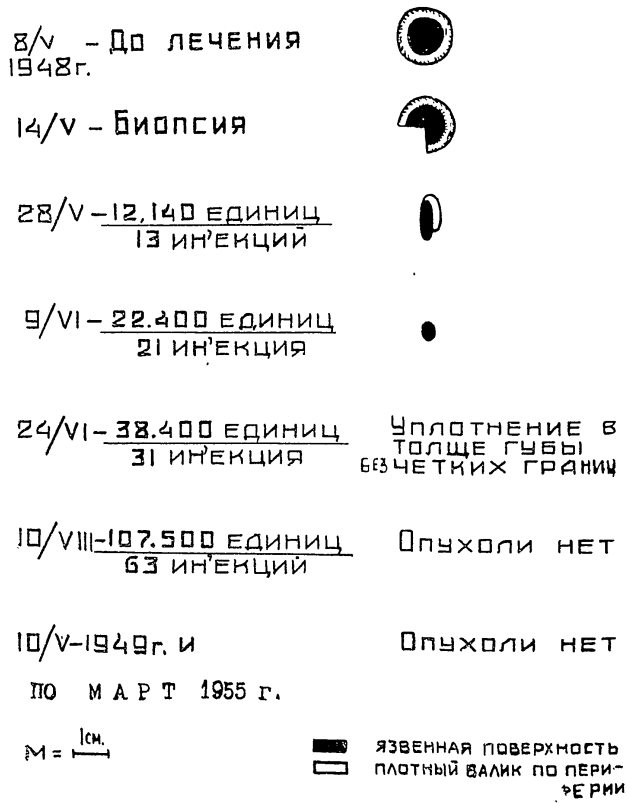


Рис. I. Схема регрессии опухоли больного П.

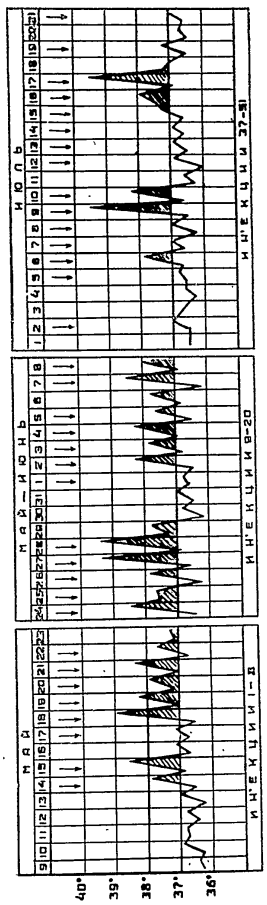


Рис. II. Температурная кривая больного П. в процессе инъекций препарата

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Сопоставление этих фактов заставляет признать, что в рассматриваемом случае клиническое выздоровление наступило в результате применения препарата шестой модификации.

Обращает на себя внимание тот факт, что инъекции сопровождались то более, то менее резко выраженной температурной реакцией. Она была кратковременной, но иногда бурной, сопровождавшейся ознобом и в отдельных случаях, болевыми ощущениями в суставах, также преходящего характера (рис. II).

Общая реакция организма на инъекции препарата у больного П., кроме указанных температурных реакций, не сопровождалась развитием

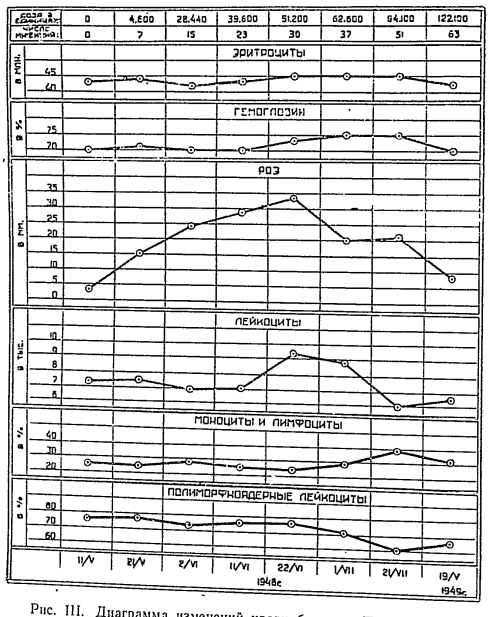


Рис. III. Диаграмма изменений крови больного П. в процессе инъекций препарата

каких-либо патологических симптомов. Вес больного за время лечения прибавился незначительно. Гематологические исследования были произведены 7 раз с промежутком времени в 10—20 дней и не позволили обнаружить каких-либо уклонений от нормы (рис. III).

В течение 6½ лет П. вполне трудоспособен, не обнаруживая каких-либо отклонений в своем состоянии от нормы.

Наблюдение 3

Больной Р., 44 лет. Клинический диагноз — *рак нижней губы,* гистологический — *плоскоклеточный ороговевающий рак.*

В течение двух последних лет больной неоднократно прикусывал нижнюю губу. В месте прикусывания образовалась язва, а затем бугорок.

23 мая 1949 г. больной обратился в клинику биотерапии.

Симптомы болезни (23 мая 1949 г.)

На нижней губе справа опухолевое образование размером 1,5×1 *см.* В центре—сухой струп величиной 0,8×0,5 *см,* при ощупывании образование имеет плотную консистенцию и определяется в толще губы на глубину в 1 *см.* Задняя полуокружность имеет вид валика, хрящевой консистенции. В правой подчелюстной области лимфоузел 2×1,2 *см,* слева—лимфоузел мягкой консистенции размером 0,75×0,5 *см.*

28 мая 1949 г. — *биопсия*— иссечение ¼ части пораженного участка.

Гистологическое заключение: «Картина, подозрительная по начинающемуся плоскоклеточному раку».

Ввиду недостаточной ясности гистологической картины, спустя 7 дней, 4 июня 1949 г., произведена вторая *биопсия,* для чего иссечен сегмент язвенной поверхности с медиальной стороны размером в одну ее четвертую часть. Снимок (фото 8) фиксирует состояние пораженного участка перед началом инъекций.

При гистологическом исследовании материала *второй биопсии,* обнаружена картина плоскоклеточного, ороговевающего рака с обильной гистиоцитарной инфильтрацией соединительно-тканной основы (микрофотограмма 9).

С 25 мая 1949 г. больному начат курс инъекций шизотрипанного препарата VI модификации.

Курс инъекций препарата и течение болезни

Препарат VI модификации вводился больному внутримышечно один раз в сутки в дозах, указанных ниже:

Инъекция	Доза в единицах	Дата
1	50	29 V 1949 г.
2—4	по 100	30 V—1 VI 1949 г
5	150	2 VI
6—19	по 200	3 VI—18 VI 1949 г
20	250	19—VI
21—23	по 200	20—23 VI 1949 г.
24—67	по 200—300	24 VI—31 VIII 1949 г.

Всего в 67 инъекциях введено 15 015 единиц.

После 24 инъекций, 25 июня пораженный участок имел размер 1,5×1 *см,* при ощупывании без четких границ переходил в окружающие ткани, был более плотной консистенции по сравнению с ними. На поверхности его располагалось два струпа. Один из них имел размер 0,2×0,3 *см.* При удалении его обнажился участок, покрытый тонким слоем эпителия. Размер второго струпа был равен 0,5×0,3 *см.* В обоих подчелюстных об-

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

ластях прощупывались овальные, несколько уплотненные лимфоузлы размером 1,2×0,75 *см*. По сравнению с первоначальной картиной поражения после 30 инъекций (5 650 единиц) опухоль заметно уменьшилась в объеме и стала более плоской. Начиная со 2-го июля больной стал принимать инъекции амбулаторно, допуская самовольно частые пропуски, в результате чего на протяжении 2 месяцев он инъецировался 30 раз вместо 60 (фото 10, 11).

После 48 инъекций к 27.VII на месте бывшего поражения образовался углубленный участок, мягкий на ощупь, площадью в 1 *см* в диаметре, глубиной в 0,2 *см*.

После 67 инъекций, в которых было введено 15 015 единиц препарата, к 1.IX на месте бывшего поражения образовалась нормальная слизистая оболочка. Язвенная поверхность полностью покрылась эпителием. В подчелюстной области лимфатические железы стали мягкими (фото 12, 13).

1-го сентября больному было произведено контрольное клиновидное иссечение, с целью гистологического исследования участка, соответствующего бывшей ранее язвенной поверхности, вместе с рубцом от биопсии и частью окружающей его слизистой оболочки (фото 14—15).

Приводим протокол гистологического исследования № 267 от 2-го сентября 1949 г. «Доставлен для исследования участок нижней губы, который является рубцом от биопсии и местом бывшей язвенной поверхности.

При гистологическом исследовании обнаружен резкий акантоз с умеренным гиперкератозом. В соединительнотканной основе—картина хронического грануляционного воспаления, разнообразные клеточные элементы которого (главным образом, круглые плазматические клетки) в большом количестве пронизывают дерму. В отдельных участках имеется развитие рубцовой ткани. В разных местах биопсированного кусочка обнаруживаются крупные гранулемы инородных тел с большим количеством гигантских клеток вокруг остатков бесструктурных масс» (фото 16).

После контрольной биопсии больной принял еще дополнительно курс в 10 инъекций, после чего 14 сентября 1948 г. самовольно прекратил лечение, получив в общем 78 инъекций за 110 дней.

Анализируя наблюдение над течением ракового процесса у больного Р., можно установить, что инъекции шизотрипанного препарата VI модификации, вызвали обратное развитие плоскоклеточного ороговевающего рака нижней губы.

Клиническим выражением обратного развития были следующие признаки: эпителизация язвенной поверхности, размягчение ранее плотного опухолевого образования, исчезновение плотных регионарных лимфоузлов.

Клинически выраженная регрессия нашла свое подтверждение в гистологическом исследовании: картина, ранее характерная для злокачественного новообразования, исчезла. Ее место заняли элементы реактивного воспаления и рубцовая ткань.

В совокупности, все отмеченные симптомы, позволяют придти к заключению, что инъекции шизотрипанного препарата вызвали у больного Р *завершенный* процесс обратного развития, в результате которого наступило *клиническое выздоровление*.

Осмотр 18 сентября 1949 г. и 20 марта 1955 г.: губа в хорошем состоянии, признаков рецидива нет, лимфоузлы не прощупываются.

Срок наблюдения—5 лет 10 месяцев.

Наблюдение 4

Больной Л., 64 года. Клинический диагноз—*рак верхней губы*. Гистологический — *плоскоклеточный ороговевающий рак*.

В начале февраля 1949 г. над верхней губой справа у больного появилась бородавка, которая постепенно стала увеличиваться в размерах, в центре образовался струп.

Каких-либо средств лечения больной не применял.

8-го апреля 1949 г. обратился в клинику биотерапии.

Симптомы болезни

При поступлении в клинику 8-го апреля 1949 г. у больного Л. на верхней губе справа от средней линии—опухолевое образование размером 1,5×1,25 *см*, высотой в 1 *см*. В верхней части опухоль покрыта коркой.

В подчелюстной области справа 2 плотных лимфоузла, один размером 1,5×0,75, второй — 0,8×0,5 *см*. Слева 2 лимфоузла мягкой консистенции размером один 0,6×0,4, другой — 0,5×0,3 *см* (фото 17 а, б).

19-го апреля больному произведена биопсия, для чего иссечен участок сегмента опухоли размером в 0,5 *см* в диаметре (фото 18—21). С 19-го апреля больному начаты инъекции препарата VI модификации.

Инъекции препарата и течение болезни

Инъекции производились внутримышечно, в ягодичную область, один раз в сутки препаратом VI модификации. Дозы в отдельных инъекциях были следующие:

Инъекция	Доза в единицах	Дата
1—2	по 100	19—20 IV—1949 г.
3—60	по 200	21 IV—29 VI—1949 г.

Реакция на инъекции выражалась подъемом температуры главным образом до 37,5—37,8 и в единичных случаях до 38°.

После 31 инъекции (6000 единиц) струп отпал. Опухоль стала более плоской, возвышаясь над уровнем окружающей здоровой ткани всего на 0,2 *см* вместо прежних 1 *см*. Основание опухоли, ранее плотное, стало мягче.

После 60 инъекций, в которых было введено 12 150 единиц, опухоли не стало. На ее месте осталось втяжение, связанное с рубцом от бывшей биопсии. Окружающая здоровая ткань как бы возвышалась над втяжением на 0,2 *см*, что было связано с тем, что центральная часть бывшей опухоли несколько запала внутрь. При ощупывании ранее пораженный участок был несколько плотнее окружающей ткани.

Состояние лимфоузлов: справа остался один из двух, размером 1,2×0,75 *см*, несколько уплотненный, слева—два лимфоузла размером один 0,75×0,5 *см*, второй—0,6×0,6 *см*, как и ранее, мягкой консистенции.

Фото 22—24 (а, б) фиксируют процесс обратного развития раковой опухоли больного Л. в период инъекций шизотрипанного препарата.

Клиническое наблюдение над больным Л. показало картину завершенного процесса обратного развития, вызванного шизотрипанным препаратом.

Однако требовался еще микроскопический контроль, чтобы исключить наличие злокачественных клеток, которые могли бы находиться среди здоровой ткани. Больного ждала контрольная биопсия, которая и

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

была произведена по окончании курса инъекций 12.IX 1949 г. Приводим протокол гистологического исследования:

«Протокол № 257 от 13.IX 1949 г.:

Доставлен для исследования рубец после опухоли верхней губы. Эпителиальный покров и сосочковый слой неравномерны. Кое-где обнаруживаются небольшие сосочкоподобные выросты, кое-где погружение вглубь тонких тяжей плоского эпителия. В глубине дермы обнаруживаются смещенные несколько атипического вида тяжи эпителиальных клеток атрофического вида, частью с центральным ороговением с грануляционной реакцией по периферии. Соединительнотканная основа биопсированного кусочка пронизана рыхлыми тяжами лимфо-гистиоцитарного инфильтрата с большим количеством плазматических клеток. В одном из препаратов обнаружен в глубине дермы резко очерченный узелок, центральная часть которого состоит из ороговевших чешуек, окаймленных валом гигантских клеток, а периферия из нескольких рядов лимфо-гистиоцитарных элементов. Узелок этот, по-видимому, представляет остаток жемчужины, подвергающейся гигантоклеточной резорбции. Ни в одном из препаратов никаких признаков опухоли не обнаружено».

Таким образом, гистологическое исследование подтвердило клинически установленное обратное развитие раковой опухоли у больного Л. (фото 25).

Осмотр 15 февраля 1950 г.: рецидива и метастазов нет.

Наблюдение 5

Больной К-ев, 52 года. Клинический диагноз—*рак нижней губы*. Гистологический—*начинающийся плоскоклеточный рак*.

В 1921 г. на нижней губе, после ушиба, образовалось темное пятно, которое не причиняло боли, не мешало при разговоре и приеме пищи, не увеличивалось и не меняло своего внешнего вида. В мае 1947 г. это пятно стало увеличиваться в размере, заняло все поперечное сечение нижней губы, стало плотным и изменилось в цвете — из сине-красного стало белым.

30-го июля 1947 г. больной обратился в клинику с жалобой на то, что опухоль губы мешает при приеме пищи и во время речи.

Симптомы поражения губы при поступлении в клинику 30 июля 1947 г.

На нижней губе слева опухоль, размером 1,2×0,8 *см*, возвышающаяся над уровнем слизистой на 0,1—0,2 *см*, плотноватой консистенции, с несколько мацерированной поверхностью местами бело-матового цвета, местами—лилового. При надавливании принимает перламутровый оттенок. Все образование имеет резко очерченную форму неправильного овала. Края пальпируются отчетливо, переходя на заднюю поверхность без четких границ. В отдельных местах губы—участки гиперкератоза. Наибольший из них 0,1—0,2 *см* в диаметре (фото 26).

В подчелюстной области с обеих сторон прощупываются плотноватые лимфатические узлы овальной формы 1,0×0,5 *см*. В подбородочной области лимфоузлы прощупываются нечетко, размером 0,1×0,2 *см*.

На протяжении 1947 и 1948 гг. больной К-ев принял курс инъекций дважды с промежутком в 7 месяцев.

Первый курс инъекций и течение болезни

В 1947 г. больной получил 57 инъекций препарата VI модификации с 5 августа по 11 сентября. Препарат вводился внутримышечно, один раз

в день, за исключением дней отдыха. Начиная с шестого дня одновременно производилось также паратуморальное введение по 200 единиц ежедневно. Внутримышечно больной получал:

в 1 инъекцию	—	200 единиц
2 „	—	400 „
3 „	—	600 „
4—10 „	по	800 „
11—33 „	по	1000 „
33—57 „	по	1600—2000

Всего 57 инъекций—73 700 единиц.

Гистологическое исследование 5 августа 1947 г. было произведено тремя патолого-анатомами; по заключению одного специалиста в материале биопсии была картина хронического воспаления сосочкового слоя, по заключению второго — «картина злокачественного новообразования», по заключению третьего специалиста — «эпителиома».

После 12 инъекций (4 000 единиц) были отмечены первые признаки улучшения. Опухоль стала площе, почти не возвышаясь над уровнем слизистой. Из нескольких участков гиперкератоза остался один размером в 0,2×0,3 *см*.

После 22 инъекций была произведена вторая биопсия, для чего был иссечен один фрагмент опухоли величиной в 0,3×0,2 *см*. Гистологический диагноз: «гипертрофическая ангиома».

После введения 73 300 единиц (57 инъекций) на месте бывшей опухоли оставалось 2 участка в 0,3 и 0,2 *см* в диаметре, разделенных узким рубчиком — следом бывшей биопсии. При ощупывании они были несколько более плотноваты, чем окружающая ткань. По внешнему виду этот участок губы от остальной ее части был неотличим. Опухоль, имевшая вначале клинические признаки рака—исчезла. Гиперкератоз исчез. Лимфатические узлы остались без перемен (фото 27).

К этому моменту больной прибавил в весе 7 *кг*. При клинически заметном улучшении опухолевого процесса первый курс биотерапии был прерван 11.IX-1947 г. ввиду расхождения гистологического заключения и клинической картины болезни.

Дальнейшее течение болезни

Больной оставался под диспансерным наблюдением. Спустя 7 месяцев, в конце апреля 1948 г. на месте ранее бывшей опухоли *вновь* появилась опухоль, напоминающая по внешнему виду папиллому с гиперкератозом.

Опухоль была плотной (плотность типа фиброзной), при ощупывании безболезненной, несколько выступала над общим уровнем красной каймы губы, при надавливании отчетливо выделялась в виде белого образования типа мозоли.

В правой и левой подчелюстной области прощупывались лимфатические узлы, размером справа 1,0×0,75, слева—1,0×0,6 *см* овальной формы, мягкой консистенции, подвижные.

Гистологическое исследование от 14-го мая обнаружило начинающийся плоскоклеточный рак (фото 28, 29). Больному был возобновлен курс биотерапии.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Второй курс инъекций препарата и течение болезни в 1948 г.

1 инъекция	— 14 V 1948 г.	— 200 единиц- биопсия
2 „	— 15 V „ „	— 400 „
	— 16 V „ „	— не производилась
3 „	— 17 V „ „	— 400 единиц
4 „	— 18 V „ „	— 600 „
5 „	— 19 V „ „	— 800 „
6 „	— 20 V „ „	— 1000 „
7 „	— 21 V „ „	— 1200 „
	22—23 V „	— не производилась
8 „	— 24 V „ „	— 1400 „
9 „	— 25 V „ „	— 500 „

Инъекции прерваны, в связи с отъездом больного.

Начиная с 7-го июня инъекции вновь продолжены.

10 инъекция—7 VI.1948 г —1500 единиц
11—41 » —8.VI 1948 г. 1200—2100 единиц
42—88 » — 15.VII—4.IX —2000—3000 »

Всего с 14.V по 4.IX—88 инъекций—273 220 единиц.

7-го июня, на 19-й день после биопсии, пораженный участок губы представлял собою бугорок, беловатой окраски, фиброзной плотности размером 0,3×0,4 *см*, располагавшийся в области красной каймы губ, на 1 *см* отступя от левого края ротовой щели.

После 56 инъекций (112 220 единиц) было констатировано заметное улучшение процесса.

После 88 инъекций, в которых было введено 184 720 единиц препарата, было принято решение произвести *контрольную биопсию* с целью установить, имеются ли в опухоли структурные изменения. К этому моменту пораженный участок губы имел вид бугорка, правильно округлой формы, 0,2 *см* в диаметре, несколько пигментированного, серо-белого оттенка, плотноватого на ощупь. В подчелюстной области прощупывалось несколько мягких подвижных желез; 10-го августа было произведено клиновидное иссечение *всего* измененного участка губы ограниченно в пределах только измененной на глаз ткани.

Патогистологическое заключение «При гистологическом исследовании обнаружено значительное утолщение эпителиального покрова с гипер- и паракератозом и обильная субэпителиальная инфильтрация. *Какие-либо признаки злокачественного роста отсутствуют*» (фото 30). Курс биотерапии был продлен до 4 сентября 1948 г.

К-ев оставался под наблюдением до апреля 1951 г. Ранее пораженный участок нижней губы был все время мягким на ощупь, как и вся остальная поверхность красной каймы нижней губы. В подчелюстной области время от времени прощупывались мягкие или плотноватые, подвижные лимфатические узлы, затем исчезавшие.

Последний осмотр 2 апреля 1951 г. показал отсутствие признаков рецидива или метастазов. Рубец был мягким.

Срок наблюдения — 3 года 8 месяцев (фото 31, 32).

Для оценки роли биотерапевтического вмешательства в развитии болезни К-ва надо рассмотреть следующие факты:

Заболевание началось 3 года 7 месяцев назад, в мае 1947 г. За этот период времени больной подвергался следующим вмешательствам:

1) дважды принял курс инъекций шизотрипанного препарата;
2) перенес 4 биопсии.

Первый этап болезни должен быть характеризован как период прогрессирующего роста опухоли. Он длился 3 месяца от начала болезни (май, июнь, июль 1947 г.). Больной в этот период ничем не лечился. Второй этап (август, сентябрь) — период инъекций препарата — характеризовался остановкой роста и последующей регрессией опухоли, которая уменьшилась в размере, размягчилась и стала площе. В этот момент, в связи с тем что гистологическое исследование ставило под сомнение злокачественную природу болезни К., вопреки клиническому диагнозу, курс биотерапии был прекращен и больной выписан из клиники с остаточными явлениями, с явным улучшением, но при недоведенном курсе лечения до конца. Наступил третий этап—период времени около 7 месяцев с октября 1947 г. до апреля 1948 г.—состояние устойчивого клинического благополучия, когда на месте бывшей опухоли оставалось плоскостное образование размером 0,5×0,3.

Спустя 7 месяцев—в апреле 1948 г. больной вновь обратился в клинику по поводу возобновившегося роста опухоли в том же самом месте. На этот раз гистологическое исследование подтвердило клинический диагноз рака и больному был возобновлен курс инъекций препарата.

Прогрессивный рост сменился регрессией опухоли, подтвержденной затем гистологически.

Наконец наступил последний этап—клиническое выздоровление — с августа 1948 г. до апреля 1951 г. пока проводилось наблюдение.

Какова должна быть в данном случае *оценка терапевтического значения* применения препарата?

Больной К., не подвергался никаким другим методам лечения на всем протяжении своего заболевания. Повторно произведенная биопсия с диагностической целью не может рассматриваться как терапевтическое вмешательство. Вся практика современной онкологии свидетельствует о том, что биопсия не приостанавливает роста злокачественной опухоли и не влечет обратного развития опухоли. Если она когда-либо оказывает свое влияние на развитие злокачественного новообразования, то в прямо противоположном смысле, т. е. провоцирует его рост. Следовательно, и в этом случае, как и во всех ему подобных, было бы по меньшей мере неправдоподобным связать остановку роста, регрессию и, наконец, клиническое выздоровление с повторными биопсиями. Став на такую позицию, мы должны были бы признать терапевтическую эффективность такого своеобразного и непрактикуемого оперативного вмешательства, при котором злокачественная опухоль удаляется отдельными частями на протяжении $1\frac{1}{2}$ лет *и всякий раз* удаление куска опухоли влечет за собой остановку роста и обратное развитие новообразования, в конце концов, приводя больного к клиническому выздоровлению. Подобного рода объяснение находится в полном противоречии с нашими конкретными знаниями о вредной роли парциальных оперативных вмешательств, о крайней вредности нерадикального хирургического лечения.

«Когда сколько-нибудь радикальное удаление раковых опухолей уже заведомо невыполнимо, то лучше всего вовсе отказаться от операции, чем удалять заведомо только часть опухоли...». «Лучше поступать так потому, что *нерадикальные операции вовсе нередко ухудшают течение болезни, приводя к неудержимо быстрому росту и метастазированию опухолей*[1] (особенно это опасно при саркомах и пигментных опухолях)» (Н. Н. Петров, т. I, ч. 1, стр. 49).

[1] Курсив наш, Н. К., Г. Р.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Необходимо подчеркнуть следующее: на препаратах биопсированного материала, как это явствует из заключения патолого-анатома профессора Я. Л. Рапопорта и как это можно видеть под микроскопом, граница биопсированного кусочка проходит *в пределах злокачественной* ткани. В препарате видны ее поперечно перерезанные тяжи. Таким образом, для биопсии взята лишь *часть* раковой опухоли, в то время как другая часть осталась нетронутой в организме.

Вторым вмешательством, которое имело место у больного К., был курс биотерапии, состоявшей в инъекциях препарата. На протяжении 2 лет курс проводился дважды—в 1947 и 1948 гг. И в первом и во втором курсе инъекции препарата сопровождались прежде всего остановкой роста опухоли, затем ее уплощением и размягчением.

Прекращение курса биотерапии сопровождалось вначале стабилизацией процесса, а затем возобновлением роста опухоли, который вновь был приостановлен с возобновлением курса инъекций. Таким образом, в данном случае имел место феномен *регулируемой регрессии* опухоли. Клинически регистрированная регрессия опухоли сопровождалась изменением ее морфологической структуры: исчезли элементы злокачественного новообразования и их место заполнили нормальные ткани.

Этот параллелизм развития опухоли и проводимого курса инъекций препарата—прогрессивный рост при отсутствии инъекций и обратное развитие опухоли во время введения препарата—заставляют признать *прямую зависимость* клинического выздоровления больного К. от проведенного курса биотерапии как единственного лечебного фактора, обеспечившего в данном случае положительный исход заболевания плоскоклеточным раком, заболевания отягченного повторными биопсиями.

Наблюдения над больным К. заставляют обратить внимание на следующий факт: повторное введение препарата с интервалом в несколько месяцев сопровождалось *положительной канцеролитической* реакцией, вследствие чего наступило обратное развитие опухоли при *повторном курсе* инъекций так же как и в *первичном* курсе.

Проведенное наблюдение позволяет поставить вопрос: *обладает ли антибластомная субстанция шизотрипанного препарата иммунизирующей способностью?*

У больного К. *положительный эффект* действия препарата был *получен дважды* на протяжении 2 лет с промежутком в 7 месяцев между двумя курсами инъекций.

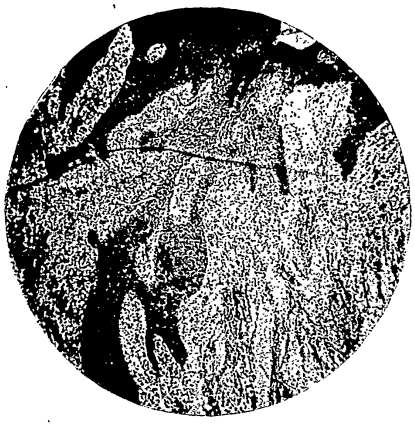
Условия введения препарата были таковы, что при наличии в нем антигенной способности инъекции безотказно должны были повлечь за собою формирование в организме иммунитета. В первом курсе в 1947 г. больной получал препарат ежедневно внутримышечно в течение 2 месяцев. Всего было сделано 57 инъекций, после чего наступил перерыв продолжительностью в 7 месяцев. Затем инъекции были повторены снова с положительным результатом. Больной в первом курсе получил достаточную дозу препарата парэнтерально, т. е. путем, который наилучшим образом обеспечивает антигенное раздражение организма.

Если пользоваться иммунологическими определениями, то повторный курс инъекций, произведенный через 7 месяцев также парэнтерально, представлял собою как бы ревакцинацию, при которой, как хорошо известно, антитела формируются в весьма высокой степени, даже в рефрактерных организмах, отличающихся неспособностью образовать антитела в первичном цикле иммунизации.

Фото 1. Больной Г. Наблюдение 1. Плоскоклеточный рак нижней губы. 14.V.48 г. Поражение нижней губы перед началом инъекций. Опухоль фиброзной плотности, размером 1,0×0,5 *см*, окаймленная плотным валиком. Справа — трещина в 0,2 *см*, глубиной в 0,3 см. Участки гиперкератоза покрывают красную кайму губы

Фото 2. Больной Г. 14.V.48 г. Гистологическое строение одного из участков гиперкератоза, взятого при биопсии перед началом курса инъекций.

Чрезвычайно густая обильная инфильтрация соединительнотканной основы круглыми клетками с примесью небольшого количества полиморфных ядер лейкоцитов. Среди инфильтрата располагаются атипические тяжи и гнезда клеток плоского эпителия, пронизывающие ткань в разных направлениях. В центральной части эпителиальных комплексов — ороговение с развитием жемчужин. На периферии — явление резкого акантоза с умеренными гипер-и паракератозами, рыхлая инфильтрация основы разнообразными клетками, среди которых много плазматических клеток. Плоскоклеточный рак. Малое увеличение.



Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Фото 3, 4. Больной Г. 14.III.51 г. Спустя 2 года и 10 месяцев от начала инъекций. Признаков злокачественного поражения нет. Контрольное гистологическое исследование показало отсутствие элементов злокачественной опухоли как в рубце, оставшемся от диагностической биопсии, так и в регионарных лимфатических железах. Это положение не изменилось и в последующие годы. Последний осмотр — в апреле 1955 года. признаки рецидива и метастазов отсутствуют. Срок наблюдения 7 лет

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

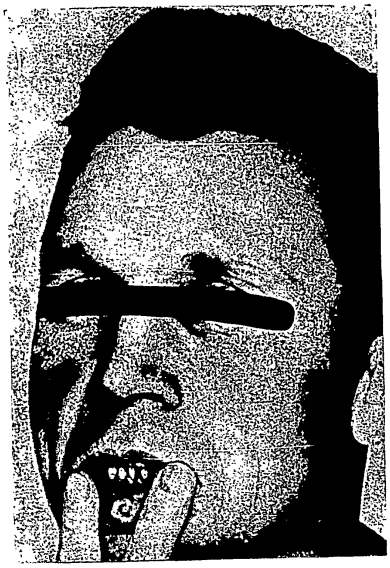
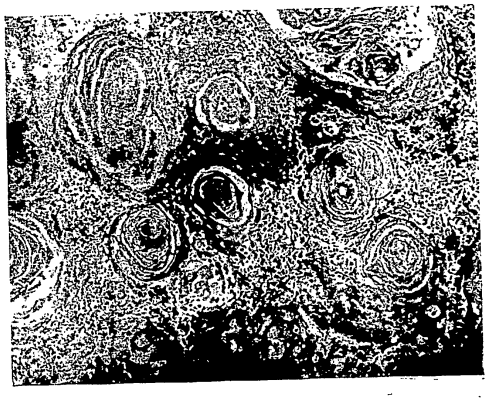


Фото 5, 6. Больной П. Наблюдение 2. Плоскоклеточный ороговевающий рак нижней губы. 8.V.48 г. Пораженный участок губы перед началом курса инъекций препарата. Раковая опухоль размером около 1 *см*, окружена уплотненным выступающим валиком шириной в 0,2 — 0,3 *см*. Поверхность изъязвлена, покрыта струпом. В подчелюстной области —лимфоузел размером:—справа 1,5×1,0 *см*, слева—01,0×0,5 *см*. Гистологическое строение опухоли перед началом лечения. Плоскоклеточный ороговевающий рак. Для биопсии иссечена $^1/_4$ часть опухолевой язвы



Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Фото 7 Больной П. 1.X.48 г. По окончании курса инъекций препарата. Курс продолжался с 14.V по 10.VIII.48 г. Больной принял 63 инъекции—107 500 единиц препарата. Опухоли нет. Это состояние не изменилось и в последующие годы Последний осмотр—в марте 1955 года: признаки рецидива или метастазов отсутствуют. Срок наблюдения 6 лет 10 месяцев

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

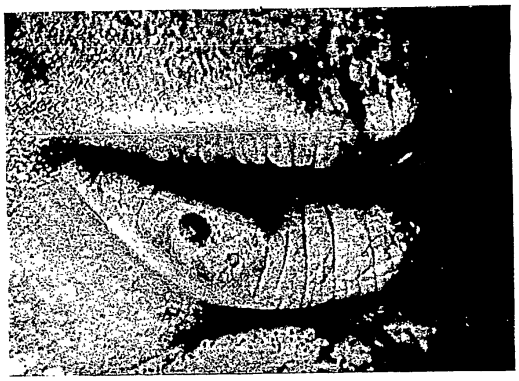


Фото 8. Больной Р. Наблюдение 3. Плоскоклеточный ороговевающий рак. 24.V.49 г. Поражение нижней губы, перед началом инъекций препарата. Опухолевое образование имеет размер 1,5×1,0 *см*, в глубину прощупывается на 1 *см*, в центре — сухой струп величиной 0,8×0,5 *см*, в правой подчелюстной области — лимфоузел 2,0×1,2 *см*

Фото 9. Больной Р. 4.VI— 49 г. Гистологическое строение опухоли перед началом лечения. Плоскоклеточный ороговевающий рак. Малое увеличение

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Фото 10. Больной Р. Спустя 18 дней от начала лечения, после 15 инъекций (15.VI.49 г.). Размер поражения остается тот же (1,5×1,0 *см*)

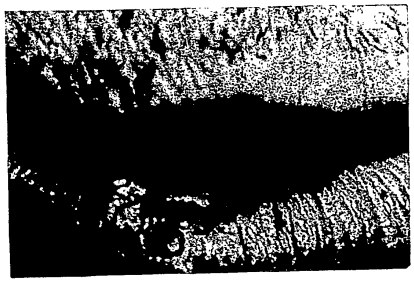


Фото 11. Больной Р. Спустя 24 дня от начала курса инъекций, после 23 инъекций (24.VI.49 г.). Размер поражения остается тот же — 1,5×1,0 *см*, на поверхности его — 2 струпа, размером один — 0,2×0,3 *см*, второй — 0,5×0,3 *см*

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Фото 12.

Фото 12, 13. Больной Р. I.IX.49 г. Спустя 3 месяца от начала лечения, после 67 инъекций. Опухоли нет. На месте бывшего поражения — углубление, покрытое нормальной слизистой оболочкой. Снимок 12 сделан на операционном столе перед контрольной биопсией

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Фото 14. Больной Р 1.IX. 49 г. На операционном столе. Контрольное клиновидное иссечение ранее пораженного участка губы.

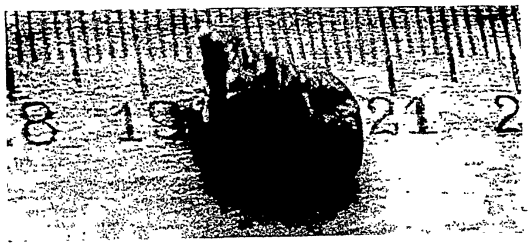


Фото 15. Больной Р. Сегмент губы, вырезанный для контрольного исследования 1 XI.49 г.

Фото 16. Больной Р. 1.IX.49 г. Контрольное гистологическое исследование ранее пораженного участка губы после 67 инъекций препарата. Элементов злокачественной опухоли нет.

Последнее освидетельствование больного 10 III.55 года: губа в хорошем состоянии, признаки рецидива или метастазов отсутствуют, лимфоузлы не прощупываются Срок наблюдения 5 лет 10 месяцев.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Фото 17а, б. Больной Л. Наблюдение 4. Плоскоклеточный ороговевающий рак. 12.IV 49 г. Опухоль размером 1,5×1,25 *см*, высотой в 1 *см*. Поражение верхней губы перед началом курса инъекций препарата. Верхняя часть покрыта коркой. В подчелюстной области справа — два плотных лимфоузла размером 1,5×0,75 *см* и 0,8×0,5 *см*

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

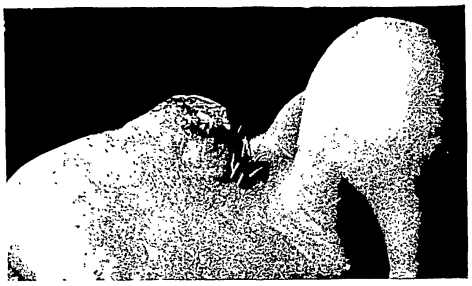


Фото 18. Больной Л. 19.IV.49 г. Перед биопсией. Снимок сделан на операционном столе

Фото 19 Больной Л. 19 IV.49 г. Момент биопсии. Снимок сделан на операционном столе

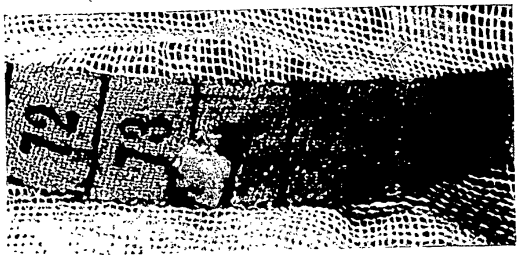


Фото 20. Больной Л 19 IV.49 г Вырезанный для биопсии сегмент опухоли размером 0,5 см

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

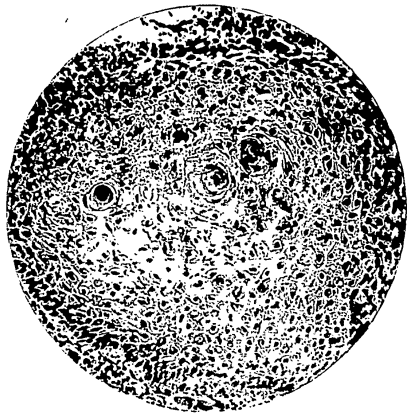


Фото 21 Больной Л. 19.IV.49 г. Гистологическое строение опухоли больного Л. до лечения препаратом: плоскоклеточный ороговевающий рак с раковыми жемчужинами

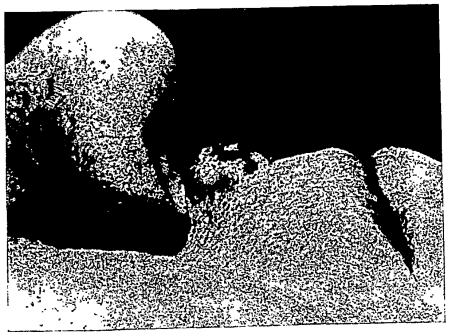


Фото 22. Больной Л. 9.V.49 г. Спустя 3 недели после биопсии и от начала курса инъекций. Поражение, оставшееся после биопсии

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

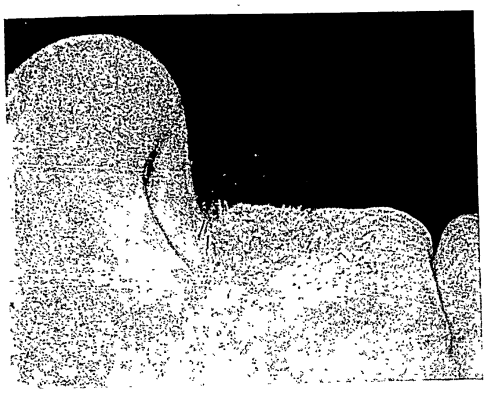


Фото 23. Больной Л 4 VI.49 г Спустя полтора месяца от начала курса инъекций. Введено 9000 единиц. Струп отпал Новообразование стало более плоским над уровнем здоровой ткани опухоль выступает на 0,2 *см* вместо прежнего 1 *см*

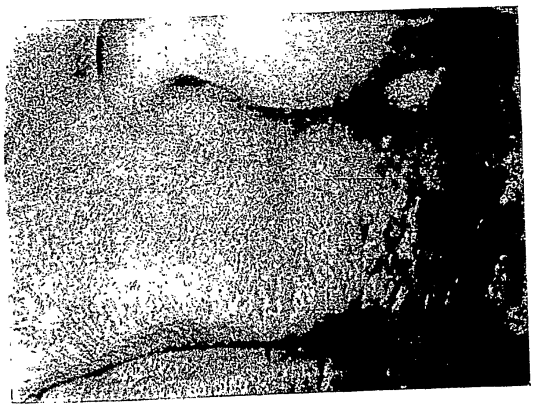


Фото 24 Больной Л. 1.VII.49 г. Спустя $2^1/_2$ месяца от начала курса инъекций Введено 12 150 единиц. Опухоли нет На этом месте — втяжение, впадина ниже уровня здоровой ткани на 0,2 *см*. Состояние лимфоузлов: справа — из двух узлов остался один, размером 1,2×0,75 *см*, слева — мягкая железа

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Фото 25. Больной Л. Спустя полгода от начала лечения. Опухоли нет. Клиническое выздоровление

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Фото 26. Больной К. Наблюдение 5. Плоскоклеточный рак. 30 VII.47 г. Перед началом первого курса инъекций: на нижней губе слева — опухоль размером 1,2×0,8 *см*, возвышающаяся над уровнем слизистой на 0,1—0,2 *см*. Поверхность покрыта участками гиперкератоза. Гистологический диагноз трех специалистов 1) хроническое воспаление сосочкового слоя; 2) эпителиома; 3) гипертрофическая ангиома

Фото 27. Больной К. 11 IX 47 г. По окончании первого курса после 57 инъекций. Опухоль регрессировала. Гиперкератоз исчез. Больной прибавил в весе 7 кг. Курс инъекций прерван ввиду расхождения гистологического заключения и клинической картины болезни

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Фото 28 30 V.48 г. Спустя 7 месяцев после окончания первого курса инъекций рецидив На месте прежнего расположения опухоли вновь появилась опухоль, по внешнему виду напоминающая папиллому с гиперкератозом, размером в 0,3×0,4 см

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Фото 29. Больной К 14 V 48 г. Гистологическое строение рецидивной опухоли плоскоклеточный рак, деталь из глубины препарата

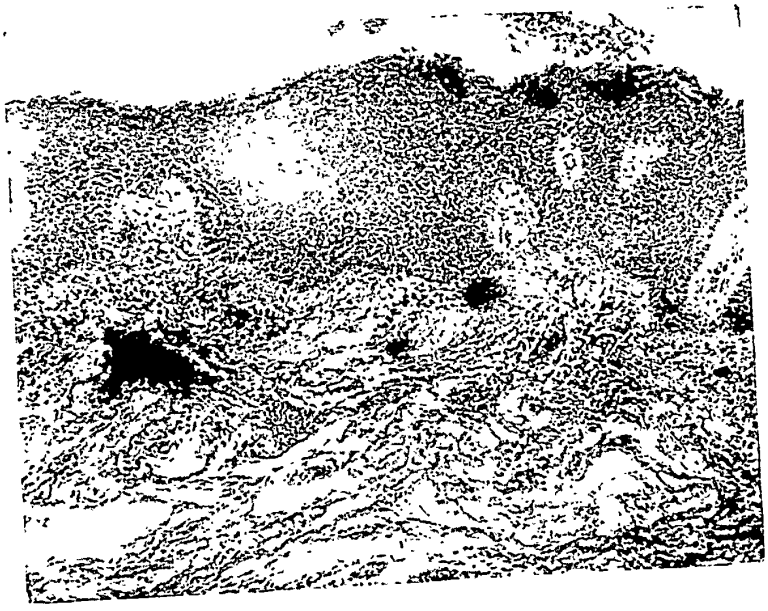


Фото 30 Больной К 10/VIII 48 г Контрольное гистологическое исследование, произведенное после 88 инъекций препарата, показало значительное утолщение эпителиального покрова с гипер—и паракератозом, с обильной субэп телиальной инфильтрацией Какие либо признаки злокачественного роста отсутствуют

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Фото 31 Больной К. 9 X.49 г. Спустя год после второго курса инъекции препарата. Опухоли нет

Фото 32 Больной К 2 IV.51 г. Опухоли нет Признаки рецидива и метастазов отсутствуют Срок наблюдения 3 года 10 месяцев

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Фото 33. Больная А. Наблюдение 6. Плоскоклеточный ороговевающий рак. 27 VII.47 г. Перед началом инъекций препарата У края красной каймы губы — язвы: одна из них размером 1,7×0,4 *см*, вторая — несколько меньше, окружена плотным краем. Правая половина нижней губы несколько толще левой

Фото 34 Больная А. 25.VIII.47 г Гистологическое строение опухоли в начале лечения: плоскоклеточный ороговевающий рак

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

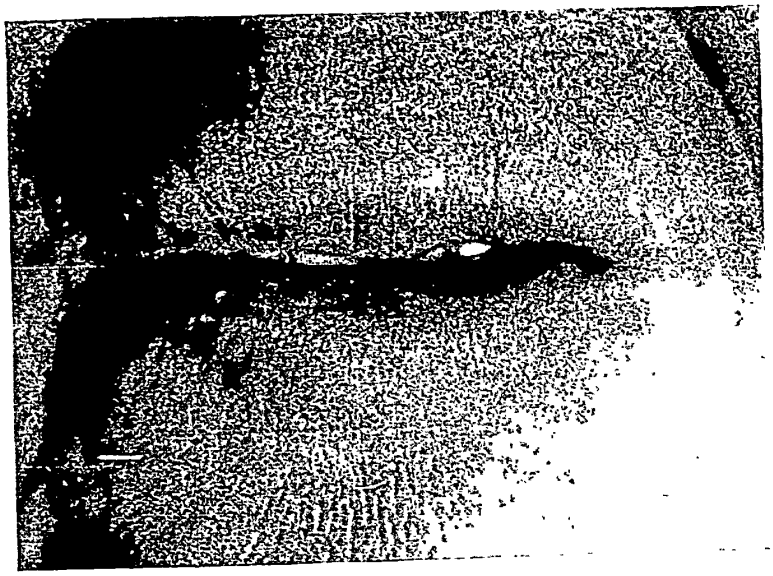


Фото 35. Больная А 27 XII.50 г. Больная приняла 142 инъекции. 28 000 паратуморально и 181 070 единиц — внутримышечно. Признаки поражения отсутствуют Губа мягкая Срок наблюдения 3 года 4 месяца

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

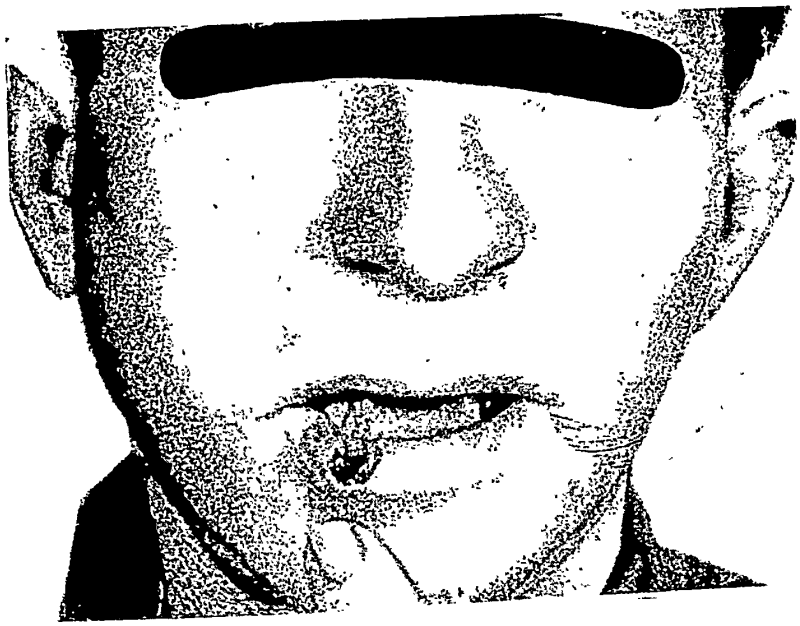
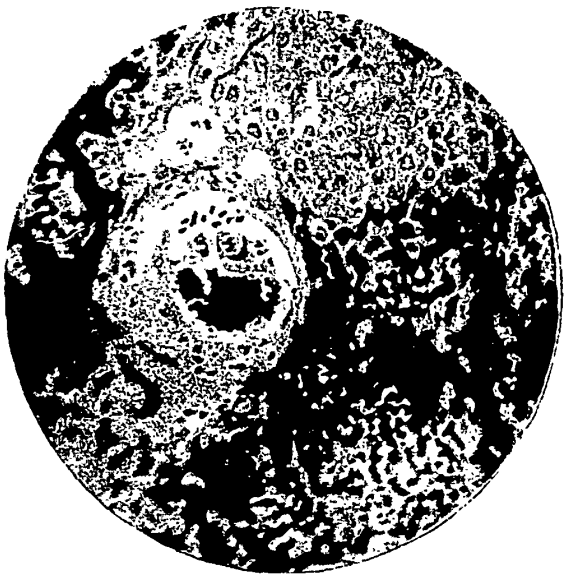


Фото 36. Больной В Наблюдение 7. Плоскоклеточный ороговевающий рак. 1 III 48 г. Поражение губы перед началом инъекций препарата. На нижней губе справа — изъязвленная опухоль, размером 1,5×1,3 *см*. В центре — струп. Края окружены плотным валиком В подчелюстной области — лимфоузел 2,0 × 1,5 *см*

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6



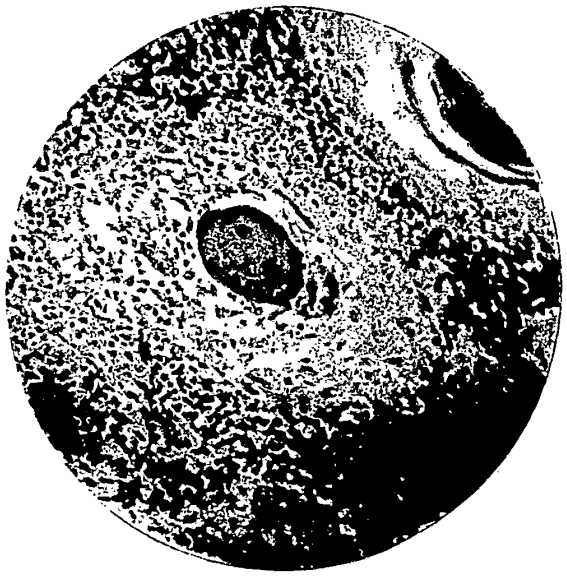


Фото 37 а, б Больной В. 8 II.48 г Гистологическое строение опухоли перед началом инъекций препарата Поверхность биопсированного участка частично изъязвлена, дно язвы пропитано обильным круглоклеточным инфильтратом, среди которого обнаруживаются атипические тяжи и гнезда клеток плоского эпителия с центральным ороговением и образованием жемчужин. Среди инфильтрата встречаются крупные многоядерные гигантские клетки Диагноз плоскоклеточный ороговевающий рак

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

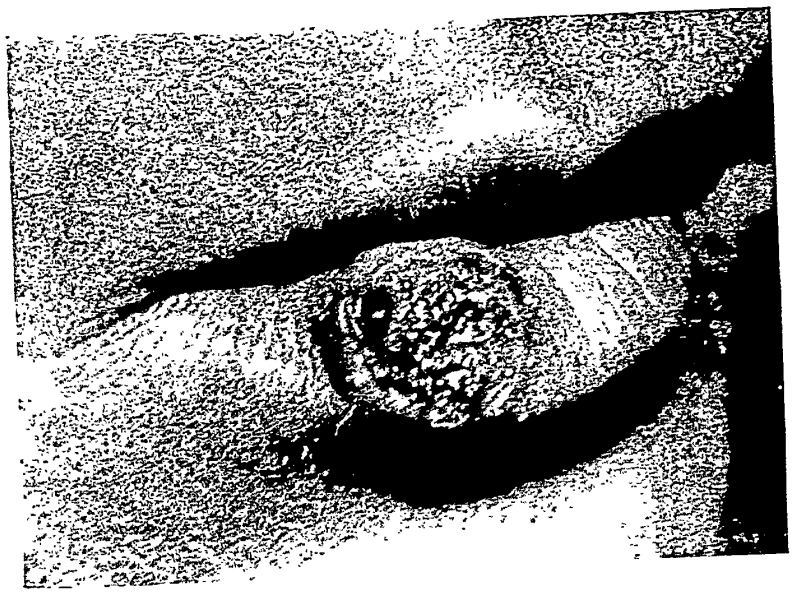
Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Фото 38. Больной В в конце курса инъекций препарата, больной получил 81 инъекцию—111000 единиц Опухоль регрессировала Язва зажила. По наружному краю—валикообразное утолщение диаметром 0,2 *см*

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Фото 39 Больной Ф. Наблюдение 8 Плоскоклеточный ороговевающий рак 31 XII 48 г. Поражение нижней губы перед началом инъекций препарата. На нижней губе в области красной каймы справа — опухоль размером 1,7×1,7 *см* с язвенной поверхностью, фиброзной плотности, возвышается над уровнем нормальной слизистой на 0,5 *см* Опухоль окружена плотным валом, в глубину определяется на 1,0—1,2 *см* В подчелюстной области — лимфоузел, плотный, канцерозного характера 2,0 1,0 *см*. Слева—два лимфоузла мягкие, размером 1,0×0,5 *см*. В подчелюстной области — плотный бугорок, как бы лежащий на кости, размером 0,5×0,3 *см*



Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

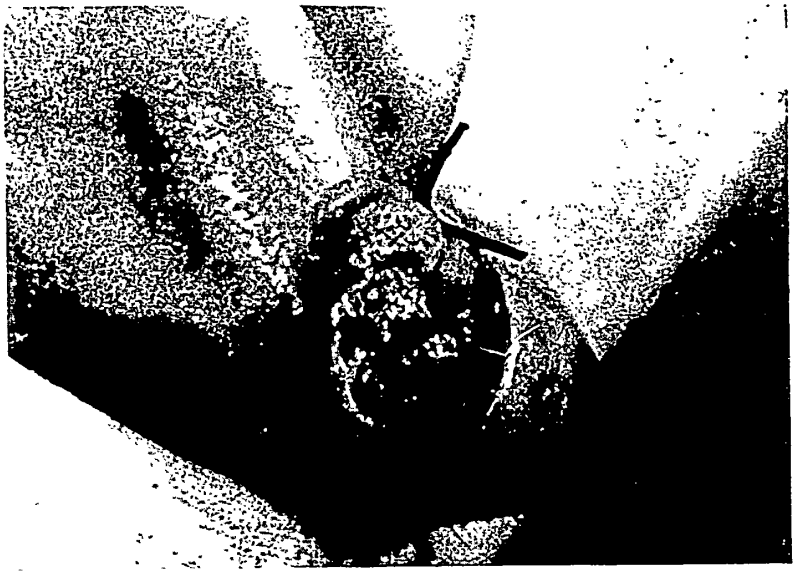


Фото 40 Больной Ф. 6.I.49 г. На операционном столе. Биопсия После иссечения кусочка опухоли с наложением кетгутового шва

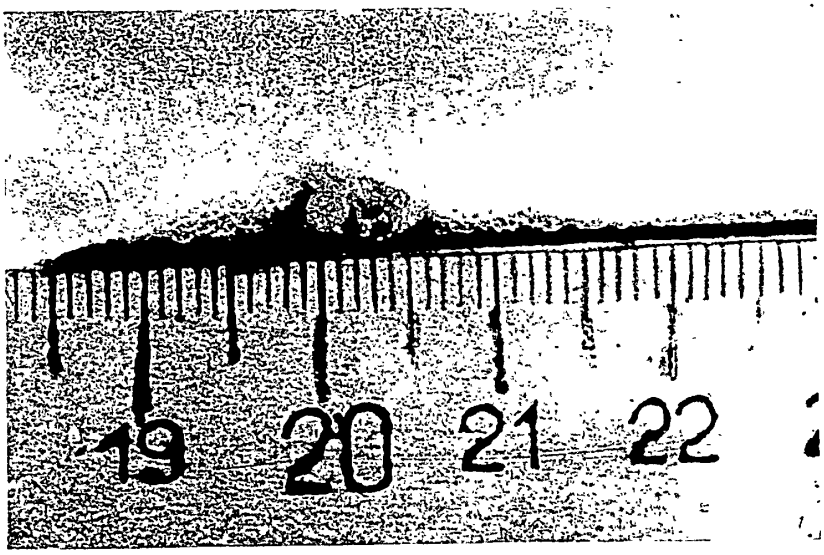


Фото 41 Больной Ф 6.I.49 г. Вырезанный при биопсии сегмент опухоли, размером 0,5×0,5×0,3 *см*

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Следовательно, организм больного К. в смысле условий формирования иммунитета к шизотрипанной субстанции был поставлен в исключительно благоприятные условия.

Каким образом можно было регистрировать наличие или отсутствие иммунитета, во-первых, определяя антитела, специфически действующие в отношении шизотрипанного антигена in vitro, во-вторых, наблюдая (и это—самое главное) действие шизотрипанного препарата на опухоль при последующих инъекциях.

Как ясно можно видеть из приведенных выше материалов, повторный курс инъекций препарата из шизотрипанум оказал свое активное действие на опухоль. Картина наступившей регрессии несовместима с представлением об иммунизирующем действии препарата и исключает его.

В условиях, оптимальных для формирования иммунитета в организме, в *опухоли иммунитет не возникает.* В данном конкретном случае это выразилось в том, что на протяжении одного года у одного и того же больного *дважды* была воспроизведена регрессия опухоли. Это отсутствие иммунитета в опухолевой ткани находится в своеобразном отношении с общим иммунитетом организма. Надо иметь в виду, что препарат VI модификации, применявшийся для лечения больного К., содержал антигенное начало, обладал иммунизирующими свойствами и при введении в организм вызывал накопление специфических антител. Тем не менее циркулирующие в организме антитела, очевидно, не могли инактивировать канцеролитического фактора, вследствие чего он продолжал оказывать свое действие на опухоль и в организме, содержавшем специфические антишизотрипанные антитела.

Следует, отметить, что паратуморальные инъекции повидимому, не имеют предпочтения перед внутримышечными, так как этот путь введения не сопровождается большей эффективностью и вместе с тем имеет ряд недостатков: ограничивает возможности повышения дозы (объемные), сопровождается болевыми ощущениями и отеком в месте введения.

Наблюдение 6

Больная А., 60 лет. Клинический диагноз *рак нижней губы.* Гистологический диагноз—*плоскоклеточный ороговевающий рак.*

При поступлении в клинику 2 августа 1947 г. установлено: правая половина нижней губы несколько толще левой, у края красной каймы губы 2 язвы. одна размером 1,7×0,4 *см;* овальной формы. Вторая меньшего размера с плотным краем (фото 33).

С 11 августа 1947 г. больной начаты инъекции препарата в возрастающих дозах от 50 до 1000 и 2000 единиц в день. Часть препарата вводилось паратуморально (обкалыванием опухоли), часть—внутримышечно. 25 августа, т. е. через 14 дней—*биопсия:* под местной анастезией иссечена часть канкрозной язвы (фото 34).

После 30 инъекций язва, из которой часть была взята для биопсии, зажила гладким рубцом, покрытым свежим нежным эпителием, имеющим нормальный вид. Вторая язва также на $^2/_3$ поверхности покрылась нормальным эпителием. Осталась язвенная поверхность диаметром в 3 *мм,* покрытая очень нежным струпом. Больная прибавила в весе 2 *кг.*

После 62 инъекций (48 000 единиц) осталось незначительное возвышение округлой формы в 0,5 *см* в диаметре, белого цвета, с плотноватым ободком на периферии и корочкой посредине.

В дальнейшем, в процессе инъекций струп несколько раз отпадал, открывая язвенную поверхность, которая затем вновь покрывалась кор-

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

кой. Оставшийся участок поражения постепенно медленно уменьшался, но не заживал, как соседний с ним.

После 129 инъекций (184 960 единиц) струп еще уменьшился и стал более нежным.

После 142 инъекций, в которых было введено паратуморально 28 000 единиц и внутримышечно 181 070 единиц, картина изменилась мало: по-прежнему пораженная поверхность почти на всей территории была покрыта нормальным эпителием, однако маленький участок ее представлял собою сухой струп и в этом фрагменте не удавалось подметить изменений.

На этом этапе больная прекратила инъекции. Спустя 3 недели осмотр показал те же признаки: струп, окруженный в одной половине плотным ободком, шириной в 0,3 *см*. В следующем месяце уплотненный участок рассосался, губа на всем протяжении стала мягкой, осталась корочка 0,2—0,3 *см* в диаметре.

В этом наблюдении обращает на себя внимание то обстоятельство, что процесс регрессии продолжался и после прекращения инъекций, то же, что мы наблюдали у другого описанного больного Л. (наблюдение 9). Не располагая другими данными, мы должны отметить, что оба эти случая отличались от других тем, что инъекции, кроме внутримышечных, производились непосредственно вокруг очага поражения — паратуморально. Нельзя исключить, что в обоих случаях тканевой отек вуалировал картину регрессии, которая стала ясной по прошествии местных реактивных явлений. Разумеется, это только предположение, требующее дальнейшей проверки.

Клинический осмотр больной 27 декабря 1950 г. показал отсутствие признаков поражения. Рубец после биопсии был мягким, плоским. Лимфоузлы не прощупывались ни в подбородочной, ни в подмышечной области (фото 35).

Срок наблюдения: 3 года 4 месяца.

Наблюдение 7

Больной В., 48 лет. Клинический диагноз *рак нижней губы*. Гистологический диагноз — *плоскоклеточный ороговевающий рак*.

При поступлении в клинику на нижней губе в правой половине имеется язва размером 1,3×1,5 *см*. Центральная ее часть покрыта струпом темного цвета, края окружены бугристым валиком плотной консистенции. Язва безболезненна. В подчелюстной области прощупывается увеличенный плотный лимфоузел 2×1,5 *см*, подвижный, безболезненный. Шейные лимфоузлы не прощупываются (фото 36).

8 марта 1948 г. больному произведена *биопсия*, для чего под местной анестезией иссечена половина опухоли нижней губы (фото 37а и б).

9 марта 1948 г. больному начаты инъекции препарата, в первые 5 дней по 100—200 единиц ежедневно, с 6 по 10 день по 600—800 единиц, с 11 по 81 по 1000—2000 и 4000 единиц, всего в 81 инъекцию—111 000 единиц.

После 20 инъекций размер опухоли, оставшейся после биопсии, равен 0,7×0,3 *см*. По краям язвы идет образование эпителия, имеющего нормальный вид. Форма язвы неправильная, так как на отдельных участках видны тяжи разрастающегося эпителия, внедряющегося от краев к днищу.

После 44 инъекций (59 860 единиц) на месте бывшей опухоли — три бугорка размером с булавочную головку. В центре и по радиусам образовались полоски светлого эпителия. Язва зажила (рис. IV).

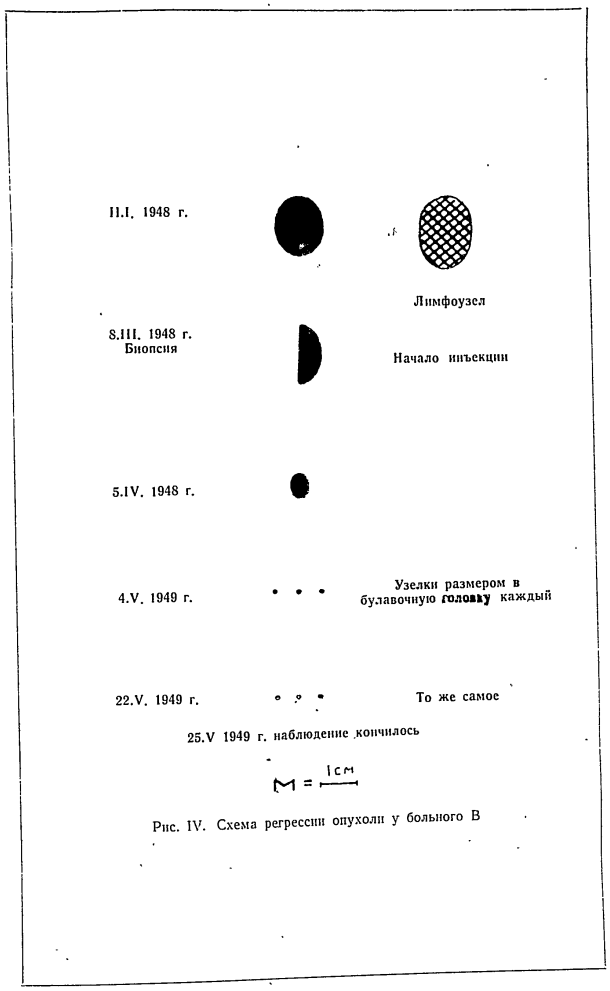


Рис. IV. Схема регрессии опухоли у больного В

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

После 57 инъекций по латеральному краю пораженного участка со стороны слизистой появилось валикообразное утолщение, плотной консистенции, диаметром в 0,2 *см*. Природа его осталась невыясненной, так как спустя три недели больной 25 июня 1948 г. выбыл по независящим от клиники обстоятельствам.

Таким образом, хотя обратное развитие плоскоклеточного рака у больного В. под влиянием инъекций достигло высокой степени, все же регрессия опухоли еще не была окончена, когда прекратилось наблюдение. Тем не менее, наблюдавшаяся клиническая картина с достоверностью свидетельствовала о том, что инъекции препарата вызвали канцеролитическую реакцию, в результате которой наступила регрессия опухоли (фото 38). Биопсия, произведенная в процессе инъекций препарата, не сопровождалась провокацией злокачественного роста и не повредила обратному развитию опухоли.

* *
*

Основной и управляющей закономерностью канцеролитической реакции является непрерывно поддерживаемое насыщение организма препаратом, содержащим фактор обратного развития. Если введение такого препарата порождает процесс обратного развития, то прекращение инъекций вызывает остановку его. Вначале опухоль остается как бы стабилизированной, процесс носит устойчивый характер, но затем новообразование начинает расти, так же, как это было до начала инъекций. Этот феномен поддается анализу, если вспомнить о действии антибиотических веществ на бактериальные популяции. Но даже и не прибегая к этой аналогии, возможно представить, что злокачественные клетки только в том случае не будут размножаться, а опухоль расти, когда этому росту будет противопоставлен фактор, угнетающий жизнеспособность раковой клетки. Если же этот фактор снят, а часть клеток остается в организме неповрежденной, то рост их неизбежен до тех пор, пока какое-либо активное воздействие не остановит его.

Наблюдение 8 иллюстрирует это положение.

Наблюдение 8

Больной Ф., 35 лет Клинический диагноз—*рак нижней губы*. Гистологический — *плоскоклеточный ороговевающий рак*.

В августе 1948 г. на нижней губе появилась трещина, затем бугорок, который больной несколько раз откусывал зубами, после чего в этом участке губы образовалась язва, покрывшаяся коркой. Размер ее увеличивался. Лечебных мер больной не применял.

28 декабря 1948 г. Ф. обратился в клинику биотерапии.

Симптомы болезни при поступлении в клинику

На нижней губе, в области красной каймы справа — опухоль размером 1,7×1,7 *см*, фиброзной плотности, возвышающаяся над уровнем нормальной слизистой на 0,5 *см*. Новообразование окружено на периферии возвышающимся плотным валом При ощупывании опухоль определяется вглубь на 1—1,2 *см*. В подчелюстной области справа—лимфатический узел, плотный, канкрозного характера, 2×1 *см*, слева—две увеличенных железы мягкой консистенции, 1×0,5 *см* и 1×0,6 *см*. В подбородочной области прощупывается плотный бугорок, как бы лежащий на кости, размером 0,5×0,3 *см* и мягкая железа величиной 1×0,6 *см* (фото 39 а и б).

6 января больному произведена биопсия, для чего клиновидно иссечена (фото 40, 41) часть опухолевой язвы. Вырезан сегмент 0,5×0,5×0,3 *см*. При гистологическом исследовании обнаружена картина «плоскоклеточного ороговевающего рака, с обильной инфильтрацией стромы круглыми клетками и мелкими гистиоцитами» (протокол № 126).

Первый курс инъекций и течение болезни

Больной Ф. принял 2 курса инъекций препарата. Первый курс продолжался с 7 января по 7 марта—59 дней, в течение которых было произведено 47 инъекций. Инъекции производились один раз в сутки. Таким образом из 59-дневного курса больной имел пропуск в 12 суток. Инъекции производились внутримышечно препаратом VI модификации следующими дозами:

Инъекции	Доза в единицах	Дата
1	300	7 I
2	700	8 I
3	500	9 I
4–6	по 600	10 I–14 I
7–47	по 1000	15 I–17 III

В процессе инъекций препарата стали появляться симптомы обратного развития опухоли. После 19 инъекций, в которых было введено 16 300 единиц препарата, размер опухоли уменьшился до 1×0,7 *см*. Периферический вал стал более плоским, едва возвышаясь над окружающей тканью. При ощупывании вглубь, опухоль стала определяться на глубину в 0,5 *см*. Лимфатический узел справа, сохранив ту же плотную консистенцию, стал *вдвое меньше*, железы слева также уменьшились, одна—до размера 0,75 *см*, вторая—до 0,5 *см* в диаметре. В подбородочной области железы более не прощупывались.

После 27 инъекций—23 900 единиц, к 8 февраля размер опухоли стал еще меньше. При осмотре определялось лишь плоское образование, покрытое нормальным эпителием, несколько более бледной окраски по сравнению с окружающей тканью.

После 42 инъекций 39 300 единиц участок, где располагалась опухоль, представлял собою дефект глубиной в 0,2 *см*, размером 0,8 *см* в диаметре, диффузно уплотненный, покрытый нормальным эпителием. Оставшийся участок фиброзной плотности прощупывался лишь в области рубца после биопсии. Лимфатический узел справа имел размер 1,5×0,8 *см*. Лимфатические железы слева и в подбородочной области были мягкими, подвижными, размером: подчелюстной 1×0,5 *см*, подбородочной — 0,3 *см* в диаметре (фото 42а и б).

Первый курс инъекций препарата, как явствует из истории болезни, привел к *обратному развитию* опухоли:

1) рост опухоли *остановился;*

2) значительно *уменьшились* размеры поражения. На месте прежней опухоли, имевшей около 2 *см* в диаметре и 0,5 *см* в высоту, остался углубленный участок размером 0,5×0,8×0,2 *см*.

Если до начала курса инъекций опухоль прощупывалась в глубину на 1—1,2 *см*, то к концу первого курса остаточные поражения носили *поверхностный* характер;

3) язвенная поверхность полностью *покрылась эпителием;*

4) лимфатический узел справа, имевший признаки канкрозного, *уменьшился вдвое;*

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

5) частично уменьшились и частично или совсем не определялись лимфатические железы в подчелюстной области слева и в подбородочной области.

Совокупность этих симптомов характеризовала возникновение процесса *обратного развития опухоли,* который фиксирован на снимках (см. фото 39—42).

К этому моменту больной, в связи со служебными делами, а быть может, и под влиянием резкого улучшения болезни, сначала стал принимать инъекции нерегулярно, а затем, с 8-го марта прервал курс сроком на 25 дней.

Второй курс инъекций и течение болезни

После месячного перерыва у больного было установлено ухудшение процесса; в пораженном участке появилось уплотнение размером 0,5×0,8 *см* с изъязвлением в центре (фото 43). Несмотря на это, больной во втором курсе, который был начат 1-го апреля, принимал инъекции нерегулярно. В результате за три с половиной месяца он инъецировался всего лишь 45 дней вместо 110.

Вот график его инъекций и пропусков *во втором курсе:*

в марте	— 5	инъекций
в апреле	— 15	»
в мае	— 14	»
за 18 дней июня	— 3	»

1	апреля	—	100 единиц
2	»	—	пропуск
3	»	—	пропуск
4	»	—	100 единиц
5	»	—	пропуск
6	»	—	150 единиц
7	»	—	300 »
8	»	—	200 »
9	»	—	пропуск
10	»	—	пропуск
11	»	—	200 единиц
12	апреля	—	пропуск
13	»	—	200 единиц
14	»	—	300 »
15	»	—	400 »
16	»	—	пропуск
17	»	—	пропуск
18	»	—	500 единиц
19	»	—	пропуск
20	»	—	пропуск
21	»	—	500 единиц

Всего, начиная с марта 16 инъекций, *пропущено* 35 суток. Опухоль 0,6×0,8 *см,* в центре трещина. Появились участки хрящевой консистенции. Лимфатический узел справа 1×0,5 *см,* лимфатические узлы слева — 0,5 в диаметре, в подбородочной области не прощупываются.

22	апреля	—	500 единиц
23	»	—	пропуск
24	»	—	пропуск
25	»	—	500 единиц
26	»	—	пропуск
27	»	—	500 единиц
28	апреля	—	пропуск
29	»	—	500 единиц
30	»	—	пропуск
1	мая	—	пропуск
2	»	—	пропуск
3	»	—	пропуск

Всего с марта 20 инъекций, *пропущено* 43 дня. Опухоль увеличилась до 1×0,8 *см* Лимфатический узел справа плотный 1,2×0,8 *см,* слева — 0,75 *см* в диаметре, в подбородочной области — 0,3 *см* в диаметре.

4	мая	—	500 единиц
5	»	—	500 »
6	»	—	500 »
7	»	—	пропуск
8	»	—	пропуск
9	»	—	500 единиц
10	»	—	пропуск
11	»	—	500 единиц
12	»	—	пропуск
13	мая	—	пропуск
14	»	—	пропуск
15	»	—	пропуск
16	»	—	500 единиц
17	»	—	пропуск
18	»	—	500 единиц
19	»	—	500 »
20	»	—	500 »
21	»	—	пропуск

22	мая	—	пропуск
23	»	—	500 единиц
24	»	—	пропуск
25	»	—	500 единиц
26	»	—	500 единиц
27	мая	—	500 единиц
28	»	—	пропуск
29	»	—	пропуск
30	»	—	500 единиц

Увеличение язвенной поверхности. Ввиду частых пропусков. больному предложено лечиться в стационаре, от чего он отказался.

31	мая	—	пропуск
1	июня	—	500 единиц
2	»	—	500 »
3	»	—	500 »
4	»	—	пропуск
5	»	—	пропуск
6	»	—	500 единиц
7	»	—	пропуск
8	июня	—	500 единиц
9	»	—	500 »
10	»	—	500 »
11	»	—	пропуск
12	»	—	пропуск
13	»	—	пропуск
14—18		—	по 500 единиц

Начиная с 8 марта по 18 июня больной инъецировался 37 дней и 67 дней имел пропуски. 18 июня больному произведена операция удаления пораженного участка губы. Наблюдение над больным Ф. повторяет ту закономерную связь, которая отмечена в ряде аналогичных случаев между инъекциями препарата и обратным развитием опухоли.

Систематическое введение в организм шизотрипанного препарата сопровождалось обратным развитием опухоли. Прекращение инъекций в тот период, когда регрессия опухоли еще не закончилась, сопровождалось возобновлением прогрессивного роста. Нерегулярное введение препарата — с интервалом в один или несколько суток между инъекциями — *эффекта не имело.* Эти факты заслуживают особого внимания как с точки зрения правильности применения биотерапевтического метода в лечении рака, так и с точки зрения понимания механизма действия препарата.

Вывод относительно метода применения препарата с лечебной целью ясен. Для эффективности действия *необходимо его ежедневное введение впредь до полного уничтожения опухоли и отдельных раковых клеток,* способных дать начало новым поколениям и, следовательно, образованию опухоли.

Что же касается механизма действия шизотрипанного пре́парата, то наблюдение показывает, что необходимо известное насыщение им организма, поддерживаемое на определенной и притом постоянной высоте. Правильно будет признать, что *впредь до излечения, перерыв недопустим.* Этот вывод вытекает из клинического наблюдения, только что описанного. Этот же вывод вытекает из других аналогичных клинических наблюдений. Но, помимо этого, такой вывод получает конкретное обоснование при морфологических исследованиях, описанных нами далее. Как показывает исследование, введение в организм шизотрипанного препарата приводит злокачественные клетки к таким изменениям их морфологических особенностей, которые с достоверностью свидетельствуют о глубоких изменениях их обменных функций, что в свою очередь влечет торможение их роста и размножения. Создавая паузы между введением антибластомного вещества, мы тем самым открываем возможность к беспрепятственному формированию новых поколений злокачественных клеток и, следовательно, к прогрессивному развитию процесса.

Наблюдение 9

Больной Л., 45 лет. Клинический диагноз: *рак нижней губы II стадии.* Гистологический диагноз: *базально-клеточный рак.*

При поступлении в клинику 21 сентября 1948 г. на нижней губе справа — безболезненная изъязвленная опухоль размером 1,2×1 *см,* с утол-

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

щенным краем, в глубину прощупывается на 0,3—0,5 *см*. Все образование имеет фиброзную плотность, задняя полуокружность почти хрящевой консистенции.

В подчелюстной области с обеих сторон ряд плотных, овальных, подвижных лимфатических узлов размером справа один — 1,5 × 1 и второй 1 × 0,5 *см*; слева — один 0,5 × 1 *см* и второй 0,25 × 0,5 *см*. В подбородочной области — нечетко прощупывается узелок в 0,3 *см* в диаметре мягковатой консистенции.

25 сентября 1948 г. произведена *биопсия*, для чего под местной инфильтрационной анестезией произведено клиновидное иссечение 1/6 части язвы.

В тот же день начаты инъекции препарата VI модификации. В первых 38 инъекциях — паратуморально, путем обкалывания опухоли, затем внутримышечно, один раз в сутки, в дозах в первую инъекцию — 300, вторую — 500, третью — 1000, четвертую — 2000 и затем по 3000—4000 единиц.

После 61 инъекции размер пораженного участка уменьшился, периферический пояс стал более плоским и менее плотным. Половина поверхности покрылась эпителием.

После 68 инъекций больной прервал курс на 49 дней.

За время 49-дневного перерыва опухоль несколько уменьшилась в размере, более не прощупывалась в толщу губы, периферический валик остался лишь в отдельных участках, едва заметно возвышаясь над уровнем слизистой, в центре образовалось углубление, поверхность которого покрылась слизистой оболочкой почти неотличимой по цвету от окружающей нормальной слизистой. В передней части остались две сухие корки размером 0,4 × 0,2 *см* в диаметре.

С 1-го февраля по 7 марта больному был проведен *второй* курс — 29 инъекций по 1000 единиц. 7 марта инъекции прекращены в связи с отъездом больного.

На протяжении *второго* курса инъекций регрессия опухоли продолжалась. К моменту, когда больной выписался из клиники инфильтрат в толще губы *не прощупывался*. Лишь по ходу рубца, следа бывшей биопсии, еще оставался участок фиброзной консистенции и соответственно периферическому валику определялось поверхностное уплотнение. По краю бывшего очага поражения образовалась также поверхностная корочка в 0,2—0,3 *см*, центральная же часть покрылась нормальной слизистой. С этими остаточными явлениями Л. снова прервал курс инъекций и возвратился лишь спустя четыре месяца. За это время опухоль заметно увеличилась в размере. 28 июня 1949 г. больному вновь была произведена биопсия, для чего иссечен фрагмент новообразования Гистологическое исследование обнаружило картину плоскоклеточного ороговевающего рака. Больной приступил *к третьему* курсу инъекций.

После 30 инъекций остался участок уплотнения, едва прощупываемый в области рубца от биопсии. Спустя еще месяц, на губе осталась плотная корочка в 0.5 *см* в диаметре. При этих явлениях больной выбыл в связи с отъездом. Спустя год и 4 месяца в декабре 1950 г. в письме Л. сообщил, что он здоров.

Это наблюдение несколько отличается от всех, которые мы описывали, тем своеобразным явлением, что вопреки обычной картине, процесс обратного развития опухоли, возникший в первом курсе инъекций препарата, продолжался и по его прекращении во время перерыва.

Таким образом, второй курс инъекций, произведенный спустя 49 дней, как бы наслаивался на первый, и процесс регрессии продолжал свое развитие непрерывно. Явление такого рода мы должны констатировать, но дать ему сколько нибудь рациональное объяснение не представляется возможным. Не исключается, что регрессия опухоли в первом курсе маскировалась местным отеком ткани, вызванным паратуморальным введением препарата в течение 38 дней. Когда отек прошел— явления регрессии стали более заметными. Но возможно также и иное объяснение, которое сейчас дать трудно. Для этого необходимо накопление материала и его анализ.

Однако второй перерыв в курсе внутримышечных инъекций при незаконченном процессе обратного развития сопровождался прогрессивным ростом опухоли, как это наблюдалось и в других случаях.

Важно отметить, что *третий* курс инъекций, произведенный спустя 4 месяца после второго, вновь вызвал заметную регрессию опухоли.

РЕГРЕССИЯ РАКА ГОЛОСОВОЙ СВЯЗКИ

Наблюдение 10

«В октябре 1945 г. в клинику проф. В. К. Трутнева поступил больной К-в, 46 лет. Путем осмотра установлено наличие *опухоли на голосовой связке* размером менее 1 *см* в длину и менее 0,5 *см* в ширину. Гистологически диагносцирован *плоскоклеточный рак голосовой связки*.

Согласно общеклиническим правилам больной должен был подвергнуться хирургическому лечению — иссечению голосовой связки с удалением опухоли и связки.

Исходя из предварительных наблюдений, свидетельствовавших о безвредности препарата и об его канцеролитической активности, было решено до операции провести двухнедельный курс инъекций препаратом из шизотрипанум.

Первая инъекция была произведена под кожу предплечья в дозе 1 *см*³. В последующие дни больному ежедневно вводилось по 2 *см*³ препарата (на инъекцию). После 6 инъекций при осмотре на месте ранее бывшей опухоли в области голосовой связки обнаружена слабо гиперемированная слизистая без признаков новообразования. Инъекции были продолжены. Спустя 2 недели гиперемированный участок слизистой принял нормальный характер, не отличимый от окружающих здоровых тканей верхних дыхательных путей. Больной получил в общем 20 инъекций. Ввиду исчезновения опухоли и нормального состояния голосовых связок, как и окружающих их тканей, было принято решение операции не производить. Лечение больного проводилось амбулаторно. Инъекции препарата сопровождались подъемом температуры до 38—39°. В местах введения препарата, в области предплечья правой и левой руки, наблюдалась воспалительная реакция с инфильтратом в окружающей подкожной клетчатке. Местные воспалительные явления в области предплечья ликвидировались после окончания курса инъекций. Других реакций, отклоняющихся от нормы, отмечено не было.

Больной остается под наблюдением заслуженного деятеля науки проф. В. К. Трутнева в течение 14 месяцев: каких-либо признаков новообразования не обнаруживается.

Другим методам лечения больной не подвергался».

На этом оканчивалось наше сообщение о больном К. в 1946 г.

В декабре месяце 1948 г. больной был подвергнут детальному ларингологическому и обще-клиническому исследованию, которое показало отсутствие каких-либо признаков рецидива или метастазов.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Ранее, до начала лечения, прогрессировавшая хрипота в процессе лечения полностью исчезла и с тех пор не появлялась (по специальности К. педагог).

Его благополучное клиническое состояние, отсутствие признаков раковой болезни на протяжении трех лет свидетельствует о том, что в данном случае инъекциями препарата достигнуто клиническое выздоровление от плоскоклеточного рака голосовой связки.

Наблюдение 11

Больной К., 49 лет. Клинический диагноз — *рецидив рака гортани*. Гистологический — *плоскоклеточный рак голосовой связки*.

В марте 1945 г. у больного появилась парастающая хрипота и затем боль при глотании. В июне месяце того же года гистологическим исследованием был установлен плоскоклеточный рак с ороговением.

В июне — июле 1945 г. больной принял курс рентгенотерапии по Кутару, 31 сеанс, всего 6200 г протяжно-фракционированным методом.

Около года, т. е. до июля 1946 г. больной чувствовал себя благополучно. Голос восстановился. Клинический осмотр показывал отсутствие опухоли.

Спустя год после лучевой терапии в июле 1946 г. у больного *вновь появились хрипота, кашель, боль при глотании.* Ларингологическое исследование обнаружило *рецидив раковой опухоли* левой голосовой связки, в месте ранее располагавшегося первичного очага.

Больному была предложена радикальная операция удаления гортани, ввиду невозможности применить повторный курс, лучевой терапии, так как первый курс облучения вызвал осложнения радиоэпидермитом и радиоэпителитом. В связи с этим больной не подлежал повторному облучению рентгеном и радием во избежание отека клетчатки, атрофии и некроза кожи, опасности острого некроза кости нижней челюсти, а также ввиду резкого снижения чувствительности опухоли к повторным облучениям.

От радикальной операции удаления гортани больной отказался и обратился в клинику биотерапии. Наблюдение проводилось доктором Д. Я. Куперманом.

Симптомы болезни при поступлении в клинику. (15 августа 1946 г.)

Голос у больного резко хриплый. Жалуется на першение в горле, кашель и боль при глотании. При ларингологическом исследовании установлено в гортани утолщение левой истинной связки. По ее свободному краю — разращения, что придает связке зигзагообразный вид. В центре и подсвязочно слева — дефект ткани. Диагноз — рецидив рака гортани.

15-го августа 1946 г. больному начаты инъекции препарата.

Инъекции препарата и течение болезни

Инъекции больному производились внутримышечно, в ягодичную область, один раз в сутки препаратом *второй* модификации. Всего с 15 августа по 30 октября 1946 г. было введено 14 425 единиц в 65 инъекциях.

В процессе инъекций путем ларингологического исследования были установлены изменения, выражавшиеся в следующем: слизистая оболочка приняла розовый цвет, грануляции по краю левой истинной связки постепенно сморщились и затем исчезли. Разращений не обнаруживалось. Край левой связки стал свободным. На месте ранее наблюдавшегося дефекта связки, в глубине ее, образовался нежный рубец.

Гортань оставалась хорошо подвижной. Голос постепенно стал чистым. Субъективные ощущения боли при глотании, кашель и першение в горле исчезли. Наступило клиническое выздоровление.

Дальнейшее наблюдение над больным К. в период от октября 1946 г. по октябрь 1949 г., т. е. в течение трех лет, не обнаружило каких бы то ни было признаков рецидива раковой болезни. К. имеет чистый голос, при ларингологическом исследовании на голосовых связках не обнаруживается признаков подозрительных в отношении ракового поражения.

Общее состояние К. оставалось вполне удовлетворительным.

Анализ клинического наблюдения над больным К. позволяет отметить следующее:

1. Плоскоклеточный рак голосовой связки — рецидив после рентгенотерапии, в начальной его стадии — оказался *высоко чувствительным* к действию биопрепарата, что выразилось положительным канцеротерапевтическим эффектом, в результате приведшим к исчезновению признаков раковой болезни на 3 года, после чего наблюдение прекратилось.

2. Исчезновение раковой опухоли сопровождалось регенерацией ткани — образованием видимого на глаз рубца.

Итак, в обоих описанных случаях плоскоклеточного рака голосовой связки наступило клиническое выздоровление без применения обычных методов лечения.

Во втором случае биопсии не производилось. Опухоль постепенно подвергалась обратному развитию и на ее месте образовался рубец.

Сопоставление двух наблюдений позволяет высказать мысль о том, что в шизотрипанном препарате содержится антибластомный фактор, способный вызвать регрессивный процесс в злокачественной опухоли голосовых связок.

РЕГРЕССИЯ РАКА ГРУДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ

Мы переходим к изложению наблюдений над больными раком грудной железы. Эти наблюдения являются весьма трудными, во-первых, в силу малой доступности опухоли контролю глазом, во-вторых, в силу особенностей течения регрессии. Для примера достаточно указать на следующее противоречие, которое не один раз вводило в заблуждение даже опытных клиницистов: у некоторых больных на одном из этапов лечения шизотрипанный препарат вызывал увеличение опухолевых узлов, что трактовалось, естественно, как рост злокачественного новообразования, а не его регрессия. Больная подвергалась радикальной операции. Гистологическое же исследование показывало на месте ранее бывшей злокачественной опухоли явления воспаления без всяких признаков рака. Следовательно, радикальная операция удаления грудной железы была сделана напрасно. Но только позднее эта стадия регрессии была изучена гистологически и правильно оценена. Раньше, понятно, этого сделать было нельзя.

Точно так же весьма трудным для понимания был следующий момент: у некоторых больных шизотрипанный препарат вызывал сперва уменьшение опухоли, а затем процесс стабилизировался. Продолжение инъекций не приводило к каким-либо его изменениям. Этот период иногда был длительным — до года или более. Даже опытные клиницисты, видя как ранее бурно развивавшийся процесс столь устойчиво сохраняет-

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

ся в одном и том же как бы «подавленном» состоянии, полагали, что в этом есть необратимый результат биотерапии, адекватный клиническому выздоровлению. Однако через некоторое время опухоль — этот, казалось, угаснувший очаг—начинала расти, шизотрипанный препарат не оказывал прежнего ингибиторного действия, злокачественный процесс прогрессивно развивался, как это было до начала инъекций препарата. Только позднее, оценив неполноценность канцеростатического эффекта, клиницисты стали применять вместе с инъекциями оперативное удаление опухолевого узла, ограниченное пределами пораженной ткани. Изменив таким образом методику использования биотерапии, удалось достигнуть у ряда больных длительного клинического выздоровления без радикальной операции и без рентгенотерапии. Но это было позднее, когда накопился опыт.

Эти наблюдения мы излагаем в настоящей главе.

Наблюдение 12

Больная Д-ос, 43 года. Клинический диагноз — *рак правой грудной железы* II стадии. Гистологический диагноз—*скирр.* Поступила в клинику 3.III.1950 г. При осмотре установлено: в верхнем наружном квадранте правой грудной железы определяется уплотнение 2,0×1,5 *см* с выступом в виде шипа; уплотнение фиброзного характера, шип почти хрящевой консистенции; в правой подмышечной области прощупывается мягкий, плоский лимфоузел 1,0×0,75 *см*; в левой подмышечной области и обоих надключичных и подключичных областях лимфоузлы не прощупываются (фото 44 а и б). 28 февраля 1950 г. начаты инъекции шизотрипанного препарата.

Инъекции препарата и течение болезни

Больная Д. приняла длительный курс внутримышечных инъекций с 28 февраля 1950 г. по 31 марта 1951 г. В течение 11 месяцев было сделано 260 инъекций, в которых введено 83 000 единиц препарата VI модификации —сухого, полученного из культур шизотрипанум, выращенных на искусственных питательных средах. После 13 инъекций (1640 единиц), 18.III 1950 г. произведена нерадикальная операция: радиарный разрез правой грудной железы, удаление опухоли в пределах пораженных тканей. Патогистологическое заключение — *скирр.* Инъекции препарата производились ежедневно. Систематический осмотр показывал на протяжении всего курса инъекций отсутствие очагов уплотнения как в рубце, так и в грудной железе. В подмышечной области прощупывались время от времени лимфатические узлы, подвижные, по консистенции либо мягкие, либо несколько плотноватые.

Такое состояние больной было зарегистрировано:

После 46 инъекций	— 26 IV—1950 г
„ 107 „	„ 30 VI „ „
„ 153 „	— 13 IX „ „
„ 195 „	— 18 X „ „
„ 241 „	— 27 XII „ „
„ 260 „	— 28 III—1951 г.

В январе 1951 г. больная перенесла желтуху. В течение болезни (февраль—март) инъекции не производились и были возобновлены в конце марта по выздоровлении больной. После окончания курса инъекций 16.V 1951 г., при осмотре установлено: обе грудные железы типа фиброзной мастопатии; рубец без очагов уплотнения; в обоих подмышечных впадинах по небольшому (0,75 *см*), плотноватому лимфоузлу.

Через пять лет (в апреле 1955 г.) установлено: Д. здорова, грудная железа сохранена, признаков рецидива и метастазов нет.

30 августа 1955 г. Д. была освидетельствована специальной комиссией Президиума Ученого Совета Министерства здравоохранения СССР. Комиссия констатировала: «Правая молочная железа несколько меньше левой. На границе наружных квадрантов имеется линейный рубец, мягкий, подвижный, безболезненный, без уплотнений. Опухоль в железе не определяется. Заключение: больная практически здорова, рецидива опухоли нет, метастазы не определяются». Срок наблюдения — 5½ лет (фото 45).

Наблюдение 13

Больная Г-ва, 52 года. Клинический диагноз: *рак правой грудной железы* I стадии. Гистологический — *скиррозная аденокарцинома.* В октябре 1948 г. больная случайно обнаружила опухоль в правой грудной железе. В момент поступления в клинику 26.XI 1948 г. в правой грудной железе—диффузное уплотнение размером 1,5×2 *см*, в центре этого уплотнения прощупывается узелок 0,75 *см* в диаметре. В правой подмышечной впадине—2 лимфоузла размером 1×0,5 *см* и 0,75×0,4 *см*. 26 ноября 1948 г. начаты внутримышечные инъекции препарата. 3.XII—биопсия: иссечен участок опухоли размером 0,8×0,4 см (⅓ опухоли). Гистологическое заключение: скиррозная аденокарцинома (фото 46а, б, в и 47 а, б).

Инъекции препарата и течение болезни

Больная Г. приняла 3 курса инъекций. Первый курс длился 4 месяца: с 26.XI 1948 г. по 31.III 1949 г. Клиническое наблюдение в процессе инъекций показало не уменьшение опухоли, а, наоборот, увеличение: через месяц размер инфильтрата в области рубца после биопсии был равен 2,5×3 *см;* через 1½ месяца после 42 инъекций (92000 единиц) инфильтрат достиг размера 3,5×4 *см;* в подмышечных впадинах пальпировались мягкие лимфоузлы 0,5 *см* в диаметре. 27 января 1949 г. произведена вторичная биопсия, при которой иссечен послеоперационный рубец и уплотнение на месте бывшей первой биопсии. При *гистологическом* исследовании удаленных тканей каких-либо *признаков злокачественного новообразования не найдено:* обнаружена картина кистозной мастопатии. При дальнейших осмотрах констатировано (27.II 1949 г. и 31.III 1949 г.): рубец в хорошем состоянии, уплотнений нет, лимфоузлы не прощупываются.

31 марта 1949 г. первый курс инъекций был окончен. Больная получила 283 000 единиц препарата. Спустя 9 дней инъекции были вновь начаты, так как 4 апреля в области рубца был обнаружен участок уплотнения размером 1—1,5 *см.* На этот раз инъекции продолжались по 3 августа. Больная получила 59 000 единиц. Уплотнение в рубце уменьшилось и затем 4 августа констатировано: «рубец в хорошем состоянии». Инъекции были прекращены. Больная оставлена под наблюдением. Через 3½ месяца 18 ноября в центральной части рубца обнаружено уплот-

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

нение фиброзного типа в 1 *см* в диаметре. Был начат III курс инъекций, который продолжался до 20 апреля 1950 г. В третьем курсе больная получила 101 000 единиц препарата. Уже спустя месяц (21.XII 1949 г.) уплотнение в рубце исчезло. Повторный осмотр больной по окончании инъекций позволил отметить в истории болезни отсутствие признаков рецидива или метастазов 4.II 1950 г., 22.II 1950, 12.IV 1950, 22.XI 1950, 17.I 1951. В марте 1951 г., то есть спустя год и три месяца под рубцом обнаружен плотноватый узел, 1,5 *см* в диаметре. Начат 4-й курс инъекций и одновременно 30 марта 1951 г. иссечен оставшийся от первых биопсий рубец с подлежащей тканью грудной железы.

При гистологическом анализе удаленных тканей никаких *признаков раковой опухоли не обнаружено*. Инъекции в связи с этим прекращены. Грудная железа сохранена (фото 48, 49).

30 августа 1955 г. специальная комиссия Президиума Ученого Совета Министерства здравоохранения СССР, освидетельствовав больную, установила: «общее состояние больной—вполне удовлетворительное, жалоб не предъявляет. На границе наружных квадрантов правой молочной железы имеется линейный поперечный рубец 12×14 *см*, переходящий на грудную стенку. Рубец мягкий, подвижный, безболезненный. Опухоли и лимфоузлов не определяется. Заключение: Практически здорова, рецидива опухоли нет, метастазы не выявлены».

Срок наблюдения—6 лет 9 месяцев.

Наблюдение 14

Больная С-ая, 35 лет. При поступлении в клинику 24/II 1949 г. в левой грудной железе — уплотнение гроздевидного характера, размером 3×2,5 *см*, в центре его выступ в виде шипа, плотный. В день поступления начаты инъекции препарата. Через 13 дней — биопсия: иссечение пораженного участка грудной железы. Патогистологический диагноз: *кистозная мастопатия с участками чрезвычайно подозрительными по бластоматозному (раковому) перерождению.*

Инъекции препарата и течение болезни

Больная приняла два длительных курса внутримышечных инъекций с перерывом в 1½ месяца. Первый курс—с 24.II 1949 г. по 29.III 1950 г. В течение 13 месяцев больная получила 66 000 единиц препарата. Второй курс—с 18.V по 19.XII 1950 г. Во втором курсе было введено 15 500 единиц.

Через 2½ месяца от начала инъекции и через 2 месяца после биопсии при осмотре больной 12 мая 1949 г. найдено: в левой грудной железе отдельные очаги мастопатии, в левой подмышечной области лимфоузел 0,5×0,75 *см*; в левой надключичной области такой же узел, консистенция обоих узлов типичная для ракового метастаза. В процессе дальнейшего введения препарата клиническая картина изменяется и при последующих осмотрах (1 VII 1949 г., 29 III 1950 г., 5 VII 1950, 6 IX 1950, 6 XII 1950, 19 XII 1950 г.) отмечается: рубец в хорошем состоянии, очагов уплотнения нет, лимфоузлы не прощупываются, какие-либо данные, указывающие на рецидив и метастазы, отсутствуют. С 30.III по 17.V в инъекциях был сделан перерыв. С 18 мая курс был возобновлен и 19.XII 1950 г. после 379 инъекций закончен. Больная получила 81 600 единиц препарата. При осмотре, спустя два года и два месяца от поступления в клинику (18 IV 1951 г.) установлено отсутствие признаков рецидива или метастазов. Это положение не изменилось и в

апреле 1955 г. Грудные железы сохранены. 13 сентября 1955 г. комиссия Президиума Ученого Совета Министерства здравоохранения СССР, освидетельствовав больную С., вынесла заключение: «С. практически здорова, рецидива опухоли нет, метастазы не определяются». Срок наблюдения—6 лет 5 месяцев. (фото 50 а, б, 51).

Наблюдение 15

Больная Б., 38 лет. Клинический диагноз: *фиброаденома* левой грудной железы с подозрением *на раковое перерождение*. Гистологический: *аденокарцинома.*

При поступлении в клинику 15 августа 1947 г. обе грудные железы несколько фиброматозны. В левой грудной железе в наружной ее части, на границе верхнего и нижнего квадранта прощупывается опухоль хрящевой консистенции размером 1,5×1 *см*, овальной формы, подвижная, спаянная с паренхимой железы, но не спаянная с подлежащей тканью.

В левой подмышечной области прощупываются увеличенные лимфатические узлы.

25 августа 1947 г. больной произведена *биопсия*, для чего иссечена ½ часть опухоли размером 0,75×0,5 *см*. Гистологическое изучение обнаружило *аденокарциному* с перезко выраженной анаплазией железистых трубочек и с единичными митозами в эпителиальных клетках.

С 20 августа 1947 г. больной начат курс инъекций препарата.

Инъекции препарата и течение болезни

Больная получала препарат VI модификации. Инъекции производились внутримышечно в ягодичную область, один раз в день. Курс инъекций длился с 20 VIII 1947 г. по 24 II 1948 г. На протяжении этого периода времени больная получила 147 инъекций, в которых было введено 202 000 единиц препарата.

Дозы в отдельных инъекциях были следующие

1—39 инъекции—по 200 единиц—20 VIII 1947 г.—3 X 1947 г.

40—44 инъекции по 300—500 единиц — 4 X—9 X 1947 г.

После 13 инъекций (2600 единиц) послеоперационный рубец зажил. На месте опухоли определялся воспалительный инфильтрат.

После 32 инъекций (6200 единиц) опухоль прощупывалась в виде плотного подвижного узла размером 1×0,5 *см*, с ясно выраженным контуром.

После 44 инъекций опухоль стала определяться в виде плоскостного образования овальной формы с гладкой поверхностью размером 1,5×1 *см*.

Таким образом на протяжении 1½ месяцев, в течение которых производились инъекции препарата, опухоль, вдвое уменьшившаяся в размере, в связи с произведенной биопсией, вновь достигла своего первоначального объема 1,5×1 *см*. Учитывая этот факт, дозы вводимого препарата были увеличены:

45 инъекция	— 10 X 1947 г.	— 800
45—55 „	— 11—22 X 1947 г	по 1000
56—64 „	— 23 X—3 XI 1947 г	по 1600—2000
65—147 „	— 4 XI 1947—24 II 1948 г.	по 2000—5000

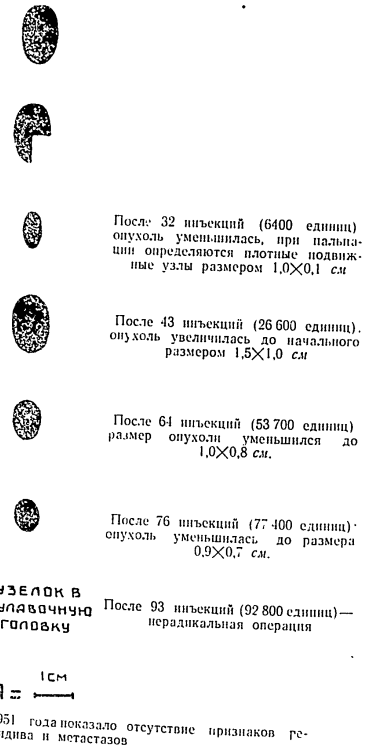
После 64 инъекций размер опухоли уменьшился до 1×0,8 *см*. Больная прибавила в весе 1,25 *кг*.

После 76 инъекций размер опухоли стал равным 0,9×0,7 *см*.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

После 93 инъекций (92 800 единиц)—19 XII больной произведено оперативное удаление пораженного участка грудной железы. Под местной анестезией сделан линейный разрез радиарно над опухолью на гра-



Наблюдение по апрель 1951 года показало отсутствие признаков рецидива и метастазов

Рис V. Схема регрессии опухоли больной Б. в процессе инъекций препарата

нице верхнего и нижне-наружного квадранта левой грудной железы. Иссечен участок паренхимы вместе с опухолью. Опухоль на разрезе макроскопически производит впечатление фиброаденомы.

Морфологическое изучение биопсированного материала было произведено профессором Я. Л. Рапопортом, заключение которого было следующим. «При гистологическом исследовании, наряду с картиной фиброаденомы, в центре препарата обнаружен узелок величиной с булавоч-

Фото 42 (а, б). Больной Ф. 7 III.49 г После 47 инъекций (43300 единиц) На месте прежней опухоли — углубление, площадью в 0,8 см, глубиной в 0,2 см Весь этот участок покрыт нормальным эпителием Курс инъекций препарата больным прерван

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

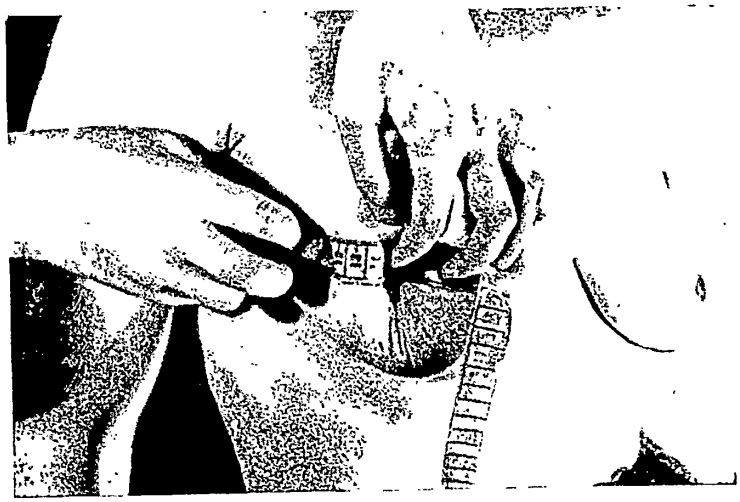
Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Фото 43. Больной Ф 12 IV 49 г После 25-дневного перерыва в инъекциях. Состояние опухоли ухудшилось В центре участка, где ранее была опухоль, вновь появилось уплотнение, размером 0,5×0,8 *см* с изъявлением в центре

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Фото 44 а, б Больная Д Наблюдение 12 Клинический диагноз. рак правой грудной железы II стадии. Гистологический диагноз скирр. 28.11.50 г Перед началом инъекций препарата В верхне-наружном квадранте правой грудной железы — опухоль фиброзной плотности с выступом в виде шипа, размером 2,0×1,5 см, шип — хрящевой консистенции В правой подмышечной области — лимфоузел, размером 1 0×0,75 *см*, мягкий, плоский



Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Фото 45 Больная Д 21 IV.51 г По окончании курса инъекций препарата В правой грудной железе виден след после нерадикальной операции, произведенной в процессе курса инъекций, год тому назад (18 III.50 г). Признаки рецидива или метастазов отсутствуют 30.I 55 г Д освидетельствована комиссией Министерства здравоохранения Союза Заключение комиссии «Д практически здорова. Рецидива опухоли нет. Метастазы не определяются». Срок наблюдения 5½ лет

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

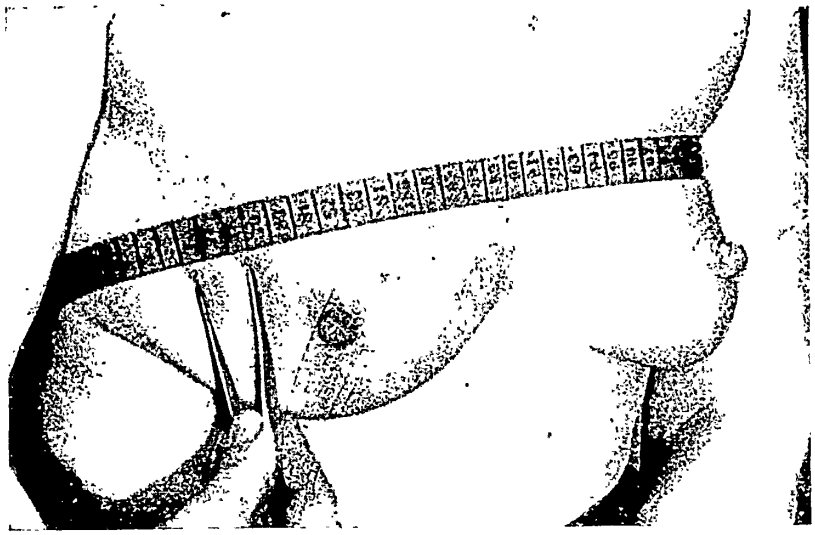
Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Фото 46а Больная Г Наблюдение 13. Клинический диагноз рак правой грудной железы I стадии. Гистологический диагноз скиррозная аденокарцинома

27 XI 48 г Перед началом инъекций препарата В правой грудной железе — опухоль размером 2,0×1,5 *см*, в центре ее — узелок размером в 0,75 *см* в диаметре В правой подмышечной впадине — два лимфоузла, размером 1,0×0,5 *см* и 0,75×0,4 *см*

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6



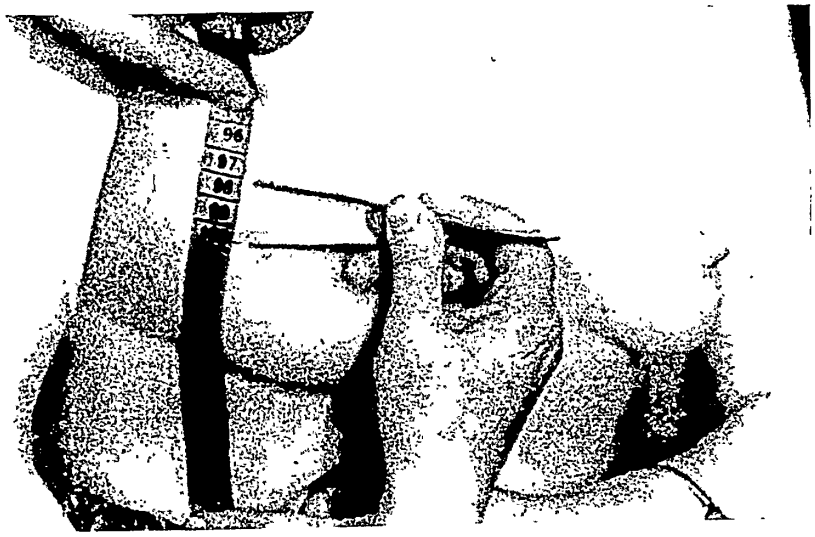


Фото 46 б, в Больная Г. Наблюдение 13 (Объяснение см фото 46а)

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

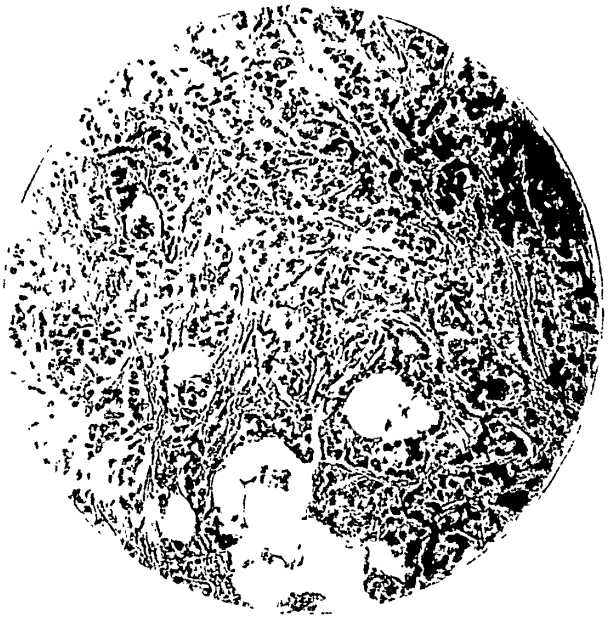


Фото 47 а, б Больная Г Гистологическое строение опухоли больной Г. перед началом инъекций препарата. Скиррозная аденокарцинома

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Фото 48. Больная Г 22.II.50 г Спустя год после контрольной биопсии Гистологическое исследование, произведенное 27.I—49 г., показало отсутствие каких-либо признаков злокачественного новообразования в рубце и в ткани железы.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Фото 49. Больная Г. 27.V.51 г. Спустя 2 месяца после второй контрольной биопсии. При гистологическом анализе 30.III.51 г. признаков раковой опухоли не обнаружено. Больная Г. приняла 3 курса внутримышечных инъекций препарата, в связи с появлявшимися очагами уплотнения (мастопатии) в грудной железе: I курс — с 26.XI.48 г. по 31.III.49 г., II — с 9.IV.49 г. по 3.VIII.49 г., III — с 18.XI.49 г. по 20.IV.50 г. 30.VIII.55 г. больная освидетельствована специальной комиссией Министерства здравоохранения Союза. Заключение: Г. практически здорова. Рецидива опухоли нет. Метастазы не определяются. Срок наблюдения — 6 лет 9 месяцев.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

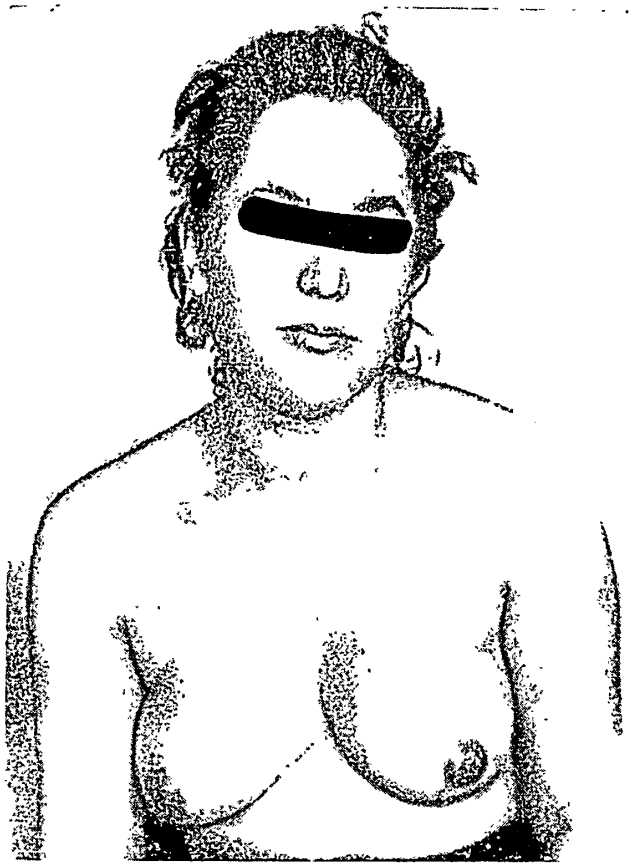
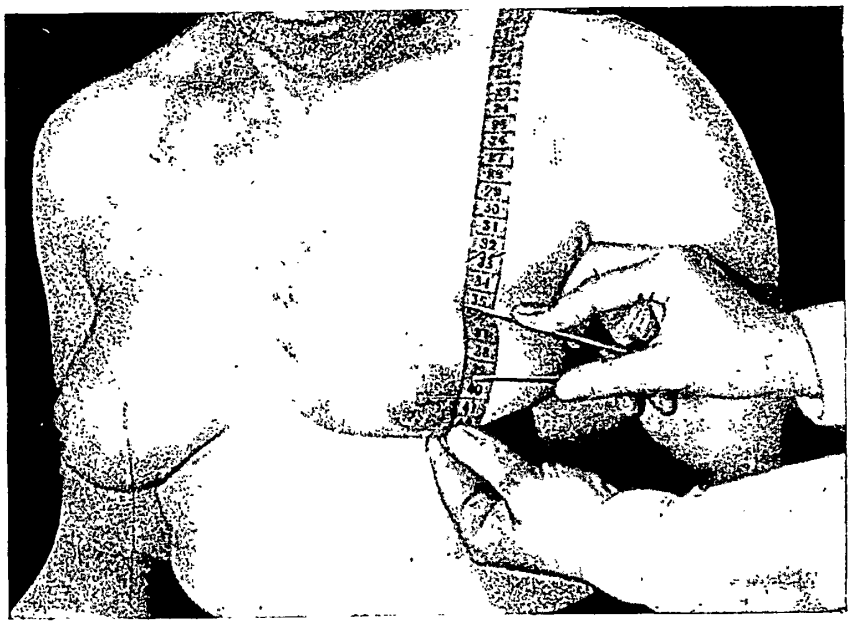


Фото 50 а, б. Больная С Наблюдение 14. Клинический диагноз: рак левой грудной железы Гистологический диагноз. кистозная мастопатия с участками чрезвычайно подозрительными по бластоматозному (раковому) перерождению.

28.II 49 г. Перед началом инъекций препарата, в левой грудной железе — уплотнение гроздевидного характера, размером 3,0×2,5 *см*. В центре его — выступ в виде шипа, плотный



Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Фото 51 Больная С 18 IV.51 г Спустя 2 года и 2 месяца от начала инъекций препарата. Признаки поражения отсутствуют Грудная железа сохранена, виден слабый след рубца от биопсии, произведенной 2 года и полтора месяца тому назад Больная приняла два курса инъекций препарата I—с 24 II 49 г по 29 III.50 г (66000 единиц), II—с 18 V.50 г по 19 XII 50 г (15500 единиц) Последний осмотр—13 IX 55 г в комиссии Министерства здравоохранения Союза Заключение «С практически здорова Рецидива опухоли нет, метастазы не определяются» Срок наблюдения 6 лет 6 месяцев

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

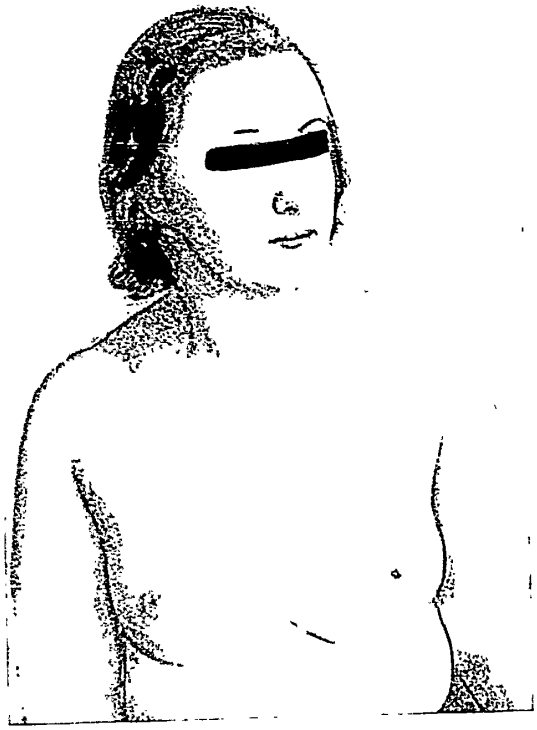


Фото 52 Больная Б Наблюдение 15 Клинический диагноз фиброаденома левой грудной железы с подозрением на раковое перерождение. Гистологический диагноз аденокарцинома 21 IV 51 г Спустя 3 года 8 месяцев от начала наблюдения Грудная железа сохранена Признаки рецидива или метастазов отсутствуют Больная приняла 147 инъекций препарата с 20 VIII 47 г по 24 II 48 г. (202000 единиц) После 93 инъекций (92800 единиц) 19 XII 47 г была произведена нерадикальная операция—удаление опухоли, которая в это время регрессировала до размеров булавочной головки вместо прежних 1,5×1,0 *см* Срок наблюдения 3 года 8 месяцев

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

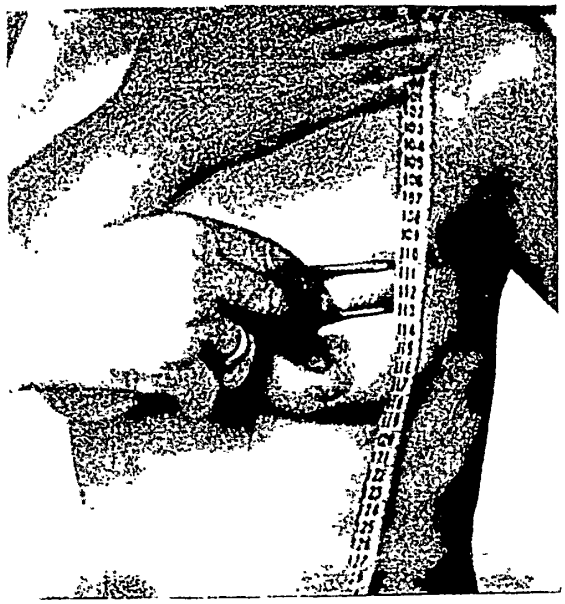


Фото 53. Больная М Наблюдение 16 Клинический диагноз рак левой грудной железы Гистологический диагноз· скирр, 15 VIII.47 г. Перед началом инъекций препарата В верхне-наружном квадранте левой грудной железы — плотная опухоль, размером 2,0×2,0 *см*, спаянная с паренхимой железы и в центре спаянная с кожей В левой подмышечной впадине — три лимфоузла, плотные, подвижные, размерами: один— 1,5×1,0 *см*, два другие — величиной с горошину

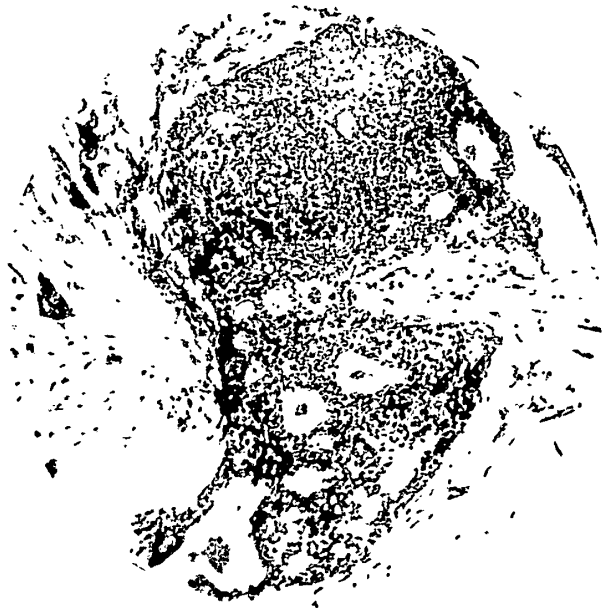


Фото 54 Больная М. 25.VIII.47 г Гистологическое строение опухоли перед началом инъекций: скирр с участками рубцовой коллагенизации стромы, с единичными раковыми ячейками солидного строения

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Фото 55. Больная М. 26.11.48 г. После 130 инъекций препарата. Опухоль не прощупывается. Лимфоузлы в подмышечной впадине мягкие.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Фото 56, 57. Больная М., 61 49 г. Гистологическое строение ткани опухоли после 390 инъекций. 61 49 г., больной произведена нерадикальная операция. При гистологическом исследовании подмышечного лимфоузла признаков метастаза обнаружено не было. Наблюдалась картина гиперплазии с гнездной пролиферацией клеток РЭС. При гистологическом исследовании ткани рубца, оставшегося от биопсии, в одном участке найдены тяжи раковых клеток среди фиброзной ткани, в другом участке—картина кистозной маститации.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

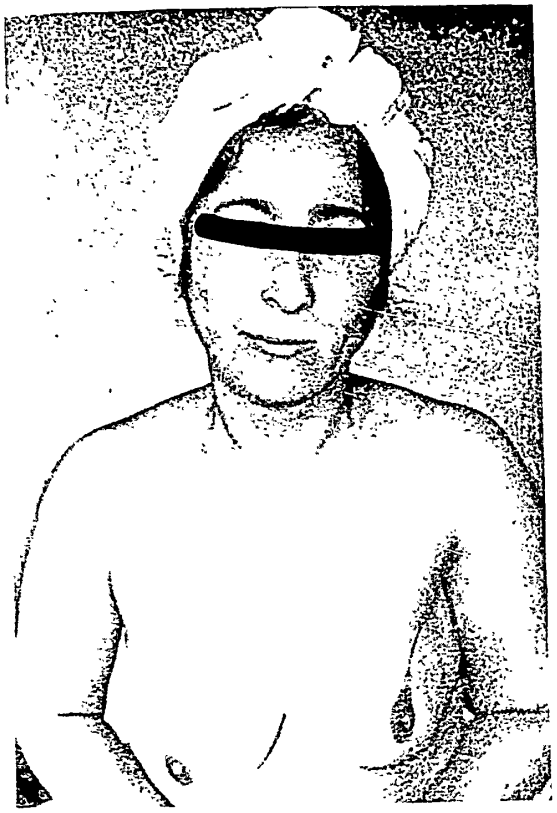
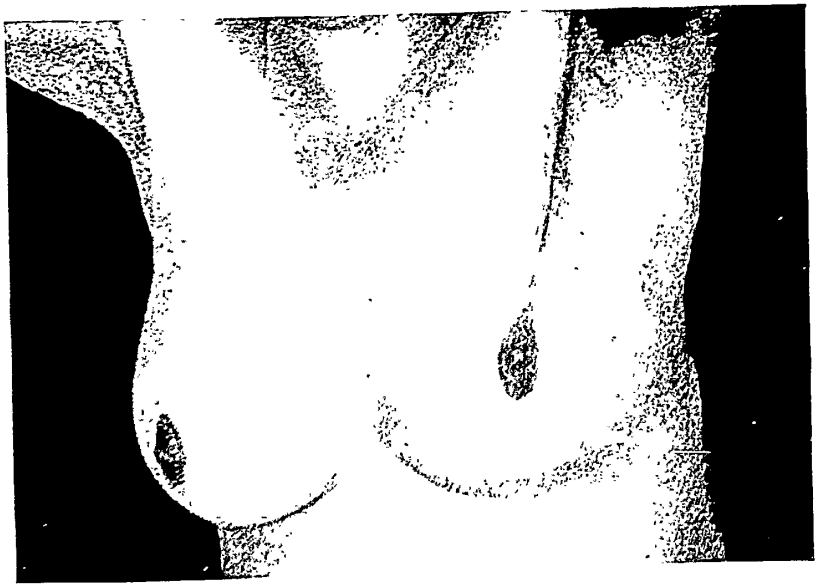


Фото 58 Больная М 6 IX 49 г Истекло 8 месяцев после паралигкальной операции При клиническом осмотре на протяжении 8 месяцев признаков опухоли не обнаруживалось Снимок сделан перед контрольной расширенной биопсией, при которой был иссечен рубец и клетчатка подмышечной впадины При гистологическом исследовании никаких элементов опухоли обнаружено не было



Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

ную головку, состоящий из резко атипичных железистых тяжей и дискомплексованных групп эпителиальных клеток. *Диагноз: фиброаденома с переходом в аденокарциному».*

25 февраля 1948 г. инъекции были прекращены, больная оставлена под наблюдением. Систематический осмотр повторялся включительно по декабрь месяц 1950 г. Каких-либо признаков метастазов или рецидива обнаружено не было. Обе грудные железы сохраняли по-прежнему характер фиброзной мастопатии. Рубец на всем протяжении оставался мягким.

Таким образом, процесс обратного развития опухоли у больной Б. стал заметным после увеличения доз препарата до 1000—2000 единиц на одну инъекцию: уменьшение опухоли достигло размеров булавочной головки. Этот остаток новообразования был извлечен оперативно 19.XII 1947 г.

Клинически выраженный процесс обратного развития опухоли сопровождался изменением ее гистологической стурктуры. До введения препарата под микроскопом можно было видеть обширные поля злокачественной ткани типичной аденокарциномы. После инъекций шизотрипанного препарата злокачественные клетки образовали конгломерат размером с булавочную головку, который оказался окруженным, как бы замурованным в капсулу соединительной ткани, в результате чего прежний диагноз — «аденокарцинома» — сменился диагнозом «фиброаденома с переходом в аденокарциному». Дальнейшее наблюдение на протяжении трех лет не обнаружило появления каких бы то ни было признаков рецидива или метастазов. Б. остается *клинически здоровой.* Грудные железы сохранены. Срок наблюдения 3 года $4^1/_2$ месяца (фото 52).

Наблюдение 16

Больная М-ц, 46 лет. Клинический диагноз: *рак левой грудной железы.* Гистологический — *скирр.*

В марте 1947 г. больная случайно обратила внимание на опухоль в левой молочной железе в верхне-наружном ее квадранте и на некоторое втяжение кожи в этом месте. От предложенной операции больная отказалась и 12 VIII 1947 г. обратилась в клинику биотерапии.

Симптомы поражения в момент поступления в клинику 12 VIII 1947 г.

В верхне-наружном квадранте левой грудной железы прощупывается плотная опухоль размером 2×2 *см.* болезненная, интимно спаянная с паренхимой железы и в центре спаянная с кожей. В левой подмышечной впадине определяются три лимфоузла, плотной консистенции, подвижные, безболезненные, не спаянные с кожей. Один из них размером 1,5×1 *см,* два другие—величиной с горошину (фото 53).

25/VIII 1947 г. *биопсия* — иссечена половина опухоли левой молочной железы.

Гистологическое исследование, произведенное профессором Я. Л. Рапопортом, обнаружило картину *скирра* с многочисленными участками рубцовой коллагенизации стромы, наряду с единичными раковыми ячейками *солидного строения* с явлениями дегенерации раковых клеток (фото 54, участок скирра).

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

ИНЪЕКЦИИ ПРЕПАРАТА И ТЕЧЕНИЕ БОЛЕЗНИ

Больная получала первые 7½ месяцев препарат I и II модификации, а с 16 апреля 1948 г. до конца наблюдения — препарат VI модификации сухой, полученный из культур шизотрипанум, выращенных на искусственных питательных средах. Инъекции производились внутримышечно, в ягодичную область, 1 раз в день в приводимых ниже дозах:

1—2 —	25 VIII—26 VIII 1947 г.	по 200 единиц
3—9 —	27 VIII—3 IX „	—„ 300—800 „
10—20 —	4 IX—16 IX „	—„ 1000—2000 „
21—30 —	17 27 IX „	—„ 2000 „
31—51 —	29 IX—24 X „	—„ 1000—2000 „
52—138—	27 X—2 III 1948 г.	—„ 1500—3000 „
139—153—	3 III—19 III „	—„ 1000—2000 „
154—177—	20 III—16 IV „	—„ 1250—1800 „
178—385—	17 IV—29 XII „	—„ 1000—3000 „
386—439—	30 XII 1948 г —5 III 1949 г.	—„ 5000—10000 „

Всего больная получила 439 инъекций препарата.

После 20 инъекций инфильтрат в области опухоли уменьшился. В левой подмышечной впадине прощупываются 2 лимфоузла эластической консистенции.

Вес больной 49 *кг*, 650 *г*.

После 43 инъекций, 14 V 1947 г. в верхне-наружном квадранте левой грудной железы виден рубец после биопсии. Соответственно рубцу определяется фиброзное уплотнение без четких границ, по нижнему его краю—плоскостной участок, резко болезненный при ощупывании.

После 51 инъекции, 24 X 1947 г. никаких изменений по сравнению с предыдущим осмотром отметить не удается, за исключением болезненности, которая сейчас отмечается по ходу всего рубца.

После 101 инъекции, 9 I 1948 г. при ощупывании послеоперационного рубца в середине его определяется более четко опухоль, размером в 1,5 *см* в диаметре, плотная, слегка болезненная, подвижная.

После 138 инъекций, 2 III 1948 г. опухоль в толще железы не прощупывается. Уплотнение в области рубца имеет характер рубцовой ткани В глубине левой подмышечной впадины—мягкая овальная лимфатическая железа. Надключичные и подключичные пространства свободны (фото 55).

После 208 инъекций, 22 V 1948 г. опухоль в области послеоперационного рубца не прощупывается. Симптом Кёнига отрицательный. При ощупывании определяется расплывчатый участок, болезненный на ощупь, плотноватой консистенции, плохо контурированный, подвижный. В левой подмышечной впадине определяется лимфоузел в диаметре 0,5 *см*, плотновато-эластической консистенции. Вес 56,7 *кг*.

Органы грудной клетки рентгеноскопически без патологических изменений.

После 248 инъекций, 14/VII 1948 г. *опухоль в грудной железе не определяется*. Дальнейший курс инъекций решено проводить амбулаторно. Больная из стационара выписана.

После 297 инъекций, 11.IX.1948 г. в верхне-наружном квадранте левой грудной железы линейный рубец, длиной в 6 *см*. В нижней половине рубца плоскостной, уплотненный участок ткани, без четких границ, величиною 2,5×4 *см*, типа изолированной доли паренхимы железы, местами в этом участке отмечаются более плотные фрагменты. Весь этот участок имеет признаки фиброзной мастопатии. Лимфоузлы ни в подмышечной, ни в надключичной областях не пальпируются.

После 354 инъекций 22.XI 1948 г. в нижнем отделе рубца от биопсии — уплотнение. При ощупывании признаков рецидива определить не удается. В левой подмышечной впадине прощупывается железа, величиной с чечевичное зерно, подвижная, безболезненная. В надключичной и подключичной областях лимфоузлы не прощупываются. Вес 55 *кг*.

После 370 инъекций, 10.XII 1948 г. уплотнение в области нижнего отдела рубца без изменений. Несколько медиально от верхнего конца рубца прощупывается круглое образование с гладкой, ровной поверхностью, на ощупь напоминающее кисту, размером несколько меньше 1 *см*. В остальном никаких изменений подметить не удается. Вес 55 *кг* 400 *г*.

После 385 инъекций — 29.XII 1948 г. уплотнение в нижнем отделе рубца без заметных изменений. В том же положении и железа в подмышечной впадине. Медиально от верхнего конца рубца прощупывается неясно небольшое круглое образование, без четких границ.

После 390 инъекций, 5.I.1949 г. уплотнение в области нижнего отдела рубца без изменений. Железа в подмышечной впадине в том же положении. Контуры плотного образования, расположенного медиально от верхнего конца рубца, прощупываются неясно. От предложенной радикальной операции больная отказалась, но согласна на иссечение опухоли и рубца. Нерадиальная операция 6.I.1949 г. — иссечение опухоли и подмышечных лимфоузлов. Эфирный наркоз. Овальным разрезом очерчен старый рубец. Обнажены подкрыльцовые сосуды. Клетчатка подмышечной впадины, апоневроз большой грудной мышцы, клетчатка, расположенная между большой и малой грудными мышцами и апоневрозом, покрывающая малую грудную мышцу вместе с сектором грудной железы, в центре которого располагается рубец и уплотнение, — иссечены одним блоком. Узловатый шов на кожу.

При гистологическом исследовании подмышечных лимфатических желез признаков метастаза обнаружено не было. Наблюдалась картина хронической гиперплазии с гнездной пролиферацией клеток РЭС. При гистологическом исследовании ткани уплотненного рубца в одном из участков была обнаружена картина скирра, в другом — кистозной мастопатии (фото 56, 57). На протяжении последующих 8 месяцев в состоянии больной не было обнаружено каких-либо признаков опухолевого процесса (фото 58 а, б).

Спустя 8 месяцев, 6.IX 1949 г. была произведена контрольная расширенная биопсия, при которой был иссечен старый рубец и клетчатка подмышечной впадины. При гистологическом исследовании различных участков тканей никаких элементов опухоли обнаружено не было.

На протяжении последующих лет наблюдения у больной *признаков рецидива или метастазов обнаружено не было.*

30 августа 1955 г. специальная комиссия Президиума Ученого Совета Министерства здравоохранения СССР освидетельствовала больную М. и дала следующее заключение: «практически здорова, рецидива опухоли нет, метастазы не определяются». Срок наблюдения — 8 лет.

Приведенное наблюдение позволяет утверждать, что под влиянием шизотрипанного препарата у больной М. рост опухоли был приостановлен. Имелся длительный период, когда опухоль клинически вообще не определялась. Локализация ракового процесса сопровождалась весьма заметным улучшением общего состояния, больная прибавила в весе до 7 *кг*, ее трудоспособность была полностью восстановлена. Систематическое гематологическое исследование установило отсутствие каких-либо патологических изменений как элементов крови, так и кроветворных

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

органов. Таким образом, длительное выздоровление больной М-ц было достигнуто лечением шизотрипланом препаратом в сочетании с удалением первичного ракового узла, без радикальной операции и рентгенотерапии (фото 59).

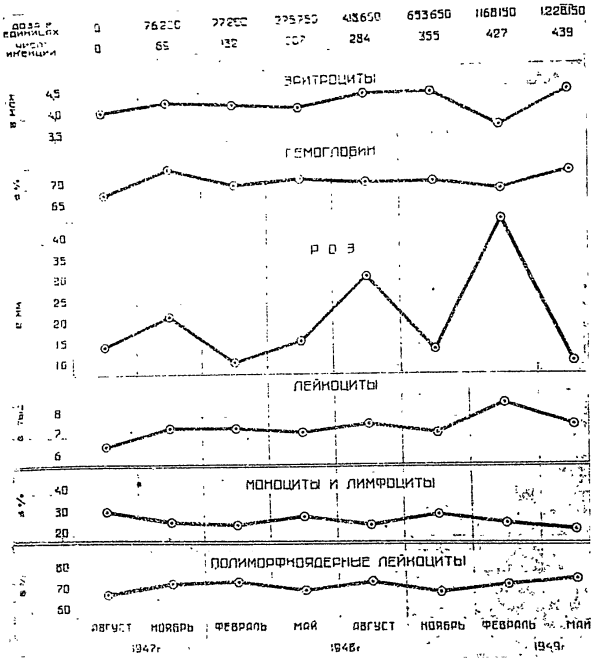


Рис VI. Диаграмма изменений крови больной М. в процессе инъекций препарата (439 инъекций — 1228150 единиц)

Анализы крови больной М.

Даты	20 VIII 47 г.	23 VIII 47 г.	30 VIII 47 г.	2 IX 47 г.	9 IX 47 г.
Гемоглобин	68	69	70	71	71
Эритроциты	4 100 000	4 120 000	4 200 000	4 340 000	4 240 000
Цв. индекс	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Лейкоциты	6 600	8 000	7 100	7 000	9 000
РОЭ	15	38	32	27	29
Эозинофилы	2	1	3	1	3
Палочкоядерные	2	6	5	4	2
Сегментированные	65	68	70	70	69
Лимфоциты	28	21	18	22	23
Моноциты	3	4	4	3	3

	16 IX 47 г.	23 IX 47 г.	30 IX 47 г.	8 X 47 г.	14 X 47 г.
Гемоглобин	72	72	71	71	71
Эритроциты	4 320 000	4 420 000	4 260 000	4 360 000	4 220 000
Цв. индекс	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Лейкоциты	6 600	8 000	7 000	6 600	7 500
РОЭ	37	30	32	27	27
Эозинофилы	6	2	3	2	3
Палочкоядерные	2	1	3	4	1
Сегментированные	65	66	66	69	69
Лимфоциты	22	27	23	22	23
Моноциты	5	4	5	3	4

	21 X 47 г.	28 X 47 г.	5 XI 47 г.	18 XI 47 г.	2 XII 47 г
Гемоглобин	73	73	73	74	71
Эритроциты	4 230 000	4 380 000	4 420 000	4 320 000	4 120 000
Цв индекс	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Лейкоциты	8 800	7 400	7 080	7 420	7 000
РОЭ	33	26	22	22	20
Эозинофилы	4	1	1	3	1
Палочкоядерные	1	2	2	1	2
Сегментированные	66	72	69	70	73
Лимфоциты	25	22	24	21	20
Моноциты	4	2	4	5	4

	17 XII 47 г.	31 XII 47 г.	10 I 48 г	28 I 48 г.	11 II 48 г.
Гемоглобин	70	72	71	71	71
Эритроциты	4 220 000	4 420 000	4 230 100	4 240 000	4 120 000
Цв. индекс	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Лейкоциты	6 600	6 400	7 200	6 800	7 200
РОЭ	26	23	28	13	6
Эозинофилы	2	2	2	3	3
Палочкоядерные	1	1	4	2	3
Сегментированные	73	68	68	69	62
Лимфоциты	21	25	23	22	27
Моноциты	3	4	3	4	5

	25 II 48 г.	5 III 48 г.	15 III 48 г.	25 III 48 г.	3 IV 48 г.
Гемоглобин	70	72	72	71	72
Эритроциты	4 180 000	4 200 000	4 340 000	4 360 000	4 260 000
Цв. индекс	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Лейкоциты	7 400	6 400	7 400	8 400	7 200
РОЭ	11	14	12	18	22
Эозинофилы	2	3	8	3	2
Палочкоядерные	1	1	2	2	3
Сегментированные	72	68	65	68	68
Лимфоциты	21	25	21	24	26
Моноциты	4	3	4	3	3

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

	13 IV 48 г.	23 IV 48 г.	22 V 48 г.	2 VI 48 г.	14 VI 48 г.
Гемоглобин	71	71	71	72	70
Эритроциты	4 360 000	4 120 000	4 100 000	4 400 000	4 420 000
Цв. индекс	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Лейкоциты	7 200	7 400	7 200	7 400	7 000
РОЭ	21	31	16	14	21
Эозинофилы	1	2	1	2	1
Палочкоядерные	2	3	4	3	4
Сегментированные	71	67	66	66	68
Лимфоциты	22	25	22	24	23
Моноциты	4	3	7	5	4

	1 VII 48 г.	28 VII 48 г.	11 VIII 48 г.	28 VIII 48 г	13 XI 48 г.
Гемоглобин	72	70	71	70	70
Эритроциты	4 300 000	4 120 000	4 180 000	4 420 000	4 200 000
Цв. индекс	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Лейкоциты	8 200	7 400	7 600	7 600	7 800
РОЭ	31	22	17	31	14
Эозинофилы	1	1	1	2	2
Палочкоядерные	2	2	2	4	2
Сегментированные	68	72	68	69	67
Лимфоциты	26	21	25	22	25
Моноциты	3	4	4	3	4

	12 XI 48 г.	23 XI 48 г.	2 XII 48 г.	13 XII 48 г.	23 XII 48 г.
Гемоглобин	70	70	72	72	70
Эритроциты	4 420 000	4 360 000	4 360 000	4 340 000	4 220 000
Цв. индекс	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Лейкоциты	6 800	7 200	7 800	8 000	7 600
РОЭ	16	14	31	37	28
Эозинофилы	3	4	3	1	2
Палочкоядерные	3	2	4	4	3
Сегментированные	67	69	68	69	70
Лимфоциты	25	27	22	21	22
Моноциты	2	3	3	4	3

	10 I 49 г	20 I 49 г.	31 I 49 г.	17 II 49 г.	18 II 49 г.	2 III 49 г
Гемоглобин	69	69	70	70	68	69
Эритроциты	4 000 000	4 200 000	4 080 000	3 900 000	3 600 000	4 080 000
Цв. индекс	0,8	0,8	0,8	0,9	0,9	0,8
Лейкоциты	7 800	7 400	8 200	12 000	8 600	8 800
РОЭ	50	59	47	51	44	30
Эозинофилы	1	1	1		2	1
Палочкоядерные	5	4	5	10	3	6
Сегментированные	69	67	69	66	69	69
Лимфоциты	22	25	19	17	21	20
Моноциты	3	3	6	7	5	4

Наблюдение 17

Больная Р-э. Клинический диагноз — *рак правой грудной железы II стадии.* Гистологический диагноз — *начинающийся рак типа солидного на фоне резко выраженной кистозной мастопатии.*

При поступлении в клинику биотерапии 7 мая 1949 г. установлено: во внутренней половине правой грудной железы — узел 5×4,5 *см*, в правой подмышечной области—лимфоузел размером 0,75 *см* в диаметре. 7 мая 1949 г. начаты инъекции препарата (фото 60 а, б).

Инъекции препарата и течение болезни

Больная Р-э приняла длительный курс внутримышечных инъекций— с 7 мая 1949 г. по 11 августа 1950 г. В течение 15 месяцев было сделано 254 инъекции, в которых введено 63 100 единиц, главным образом сухого препарата модификации VI, полученного из культур шизотрипанум, выращенных на искусственных питательных средах. Спустя 1 неделю после начала инъекций 14 мая 1949 г. была произведена биопсия. Гистологическое заключение: начинающийся рак типа солидного на фоне резко выраженной кистозной мастопатии. Курс инъекций не прерывался.

Через 40 дней от начала курса, 17 июня 1949 г., после введения 10 600 единиц отмечено: опухоль продолжает уменьшаться, сосок стал более выступать чем раньше. Еще через 2 месяца 17 августа 1949 г. после введения 28 000 единиц при осмотре установлено: в правой грудной железе соответственно рубцу — плотная опухоль 3×4 *см*; сосок несколько втянут; спустя 2 месяца 14 октября 1949 г. после введения 37 000 единиц размер опухоли стал 4×4 *см* в правой подмышечной области лимфоузел — 1×0,75 *см* (фото 61).

25 ноября 1949 г. больной произведена нерадикальная операция — иссечение опухоли в пределах пораженных тканей. Патогистологический диагноз: солидный рак на фоне мастопатии.

В послеоперационном периоде и далее непрерывно на протяжении $8^1/_2$ месяцев — до 11 августа 1950 г. производились внутримышечные инъекции препарата той же модификации. Уже спустя 1 месяц после операции 21 декабря 1949 г., когда больная получила от начала курса 46 000 единиц препарата, а рубец был в хорошем состоянии, кнаружи от соска появилось уплотнение в 2 *см* в диаметре, клинически диагносцированное как мастопатия.

Спустя еще около 2 месяцев 15 февраля 1950 г., когда больная получила 51 000 единиц препарата — участок мастопатии исчез. Очагов уплотнения не отмечалось. Рубец был в хорошем состоянии.

Начиная с марта, в пораженной грудной железе появляется уплотнение размером в 1—1,5 *см* в диаметре. Локализация его — *непостоянна*: так в марте (22.III) оно определяется в *области соска по ходу рубца,* в мае (29.V) — *изолированно* от рубца, в июле (10.VII) — *под рубцом.* Эти изменения происходят на фоне непрерываемого курса инъекций: к 22 марта больная получила, считая от начала курса — 53 000 единиц, к 29 мая — 54 000 единиц, к 10 июля—60 000 единиц. Наконец, 9 августа 1950 г., приняв последнюю 254-ю инъекцию, получив всего 63 100 единиц препарата, больная прекратила лечение, имея в области рубца не спаянный с кожей плотный узел, размером в 1,5 *см* в диаметре и в правой подмышечной области плотный лимфоузел (тяж) размером 0,75×1,5 *см*, который определялся и имел такую же величину в феврале месяце и затем с некоторыми колебаниями в размерах сохранялся на протяжении шестимесячного курса инъекций.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Спустя 7½ месяцев по окончании инъекций, больная Р. была освидетельствована 21 апреля 1951 г.: рубец был мягким, без очагов уплотнения. Возле рубца определялся узелок, размером 1,25 *см* в диаметре; тяж в подмышечной области также несколько уменьшился и имел размер 0,75×1,25 *см*. Грудные железы сохранены (фото 62).

30 августа 1955 г. Р. была освидетельствована врачебной комиссией Президиума Ученого Совета Министерства здравоохранения СССР. Комиссия установила: «Правая молочная железа несколько меньше левой, во внутреннем квадранте имеется линейный рубец, белый, мягкий, подвижный, безболезненный, опухоли в железе не определяется. Заключение: Р.—практически здорова, опухоли нет, метастазов не определяется».

Р. по специальности — дирижер. Все эти годы, кроме периода стационарного лечения (1949 г.), Р. успешно выполняет свою работу.

Срок наблюдения 6 лет 3 месяца.

Наблюдение 18

Больная К-н, 42 года. Клинический диагноз: *рецидивный рак левой* грудной железы. Патогистологический диагноз — *аденокарцинома* (скирозная) *с участками солидного рака.*

За 2 года 4 месяца до обращения в клинику биотерапии больная в октябре 1945 г. подверглась радикальной операции по поводу рака левой грудной железы, гистологически определенного как «тубулярный скиррозный рак». Спустя полтора года, в 1947 г. в области послеоперационного рубца появилась опухоль.

В момент поступления в клинику биотерапии 28 апреля 1948 г. установлено: на месте левой грудной железы — операционный рубец. На уровне 4 ребра по левой парастернальной линии — плотная опухоль в 1,5 *см* в диаметре. На уровне 3 ребра в области остатка большой грудной мышцы — участок уплотнения. С 28 апреля 1948 г. начаты инъекции препарата.

Инъекции препарата и течение болезни

К. приняла в 1948—49 гг. длительный, но недостаточно регулярный курс инъекций: начиная с 28 апреля 1948 г. в течение 9 месяцев, по 25 января 1949 г., больной было сделано 164 инъекции, введено внутримышечно 314 000 единиц препарата, в основном VI модификации. В следующем 1949 г. больная принимала лишь кратковременные курсы и притом с длительными перерывами:

в феврале — марте . . . . — 11 инъекций,
в июне — июле — августе . . — 40 »
в сентябре — ноябре . . . . — 18 »

Затем в течение 9 месяцев больная не лечилась и лишь в конце августа 1950 г. ей было сделано 11 инъекций (с 19.VIII—по 1.IX).

На 10 день после начала инъекций, 7 мая 1948 г. была произведена биопсия: иссечена половина опухоли, расположенной на уровне 4 ребра. Патогистологическое заключение: *рак типа аденокарциномы* (скиррозный) *с участками солидного рака.*

Спустя месяц от начала инъекций после введения 20 450 единиц, оставшаяся от биопсии часть опухоли — исчезла. Контуры второго уплотнения на уровне 3-го ребра, стали неясными. Через 3 месяца, после 87 инъекций (159 900 единиц), констатировано 26 сентября 1948 г.: «рубец в хорошем состоянии».

В следующем месяце, когда больная приняла в 107 инъекциях 207 000 единиц препарата, вблизи рубца появляется узелок размером 0,75×0,3 *см*, который на протяжении следующих 5 месяцев (до февраля 1949 г.) почти не изменяется; 22 февраля 1949 года, после месячного перерыва в инъекциях его размер равен 0,75×0,5 *см*, затем позже, в период, когда К. не производятся инъекции препарата, этот узелок приобретает фиброзную плотность и определяется как «подозрительный на рецидив». В этот же период увеличивается и уплотнение в области остатка большой грудной мышцы и в мае 1949 г. достигает размера 3×2,5 *см*. Больная начинает инъекции препарата VI модификации, полученного из культур шизотрипанум, выращенных на искусственных питательных средах, с 24 мая по 7 сентября 1949 г. — 40 внутримышечных инъекций и через 10 дней еще 18 инъекций (с 18.IX по 16.XI). Таким образом, на протяжении 4½ месяцев производится всего 58 инъекций, в которых вводится 114 000 единиц препарата. В процессе инъекций рост узелка и уплотнения останавливается и уплотнение у 3 ребра приобретает мягкую консистенцию (осмотр 3.VIII 1949 г.).

На протяжении следующих 7 месяцев в состоянии больной изменений не наблюдается. В октябре 1950 г. снова отмечено формирование двух плотных узелков в 1—1,5 *см* в диаметре. В этот период, начиная с ноября 1949 г., больная более инъекций не принимает, за исключением 12 инъекций в августе 1950 г., и лишь остается под наблюдением, до апреля 1955 г.

Таким образом, на протяжении полутора лет, у больной К. дважды в 1948 г. и в 1949 г. была вызвана инъекциями препарата клинически регистрированная регрессия опухоли. При хорошем состоянии и сохранении трудоспособности, больная продолжала работать до окончания наблюдения (апрель 1955 г.) (фото 63—65).

Срок наблюдения — 7 лет.

Наблюдение 19

Больная Л., 34 года. Клинический диагноз *рак левой грудной железы* II стадии. Гистологический — *рак грудной железы.*

В июне 1946 г. в Ленинграде больную осмотрели проф. Н. Н. Петров и проф. С. А. Холдин, которые диагносцировали рак молочной железы и предложили радикальную операцию в сочетании с рентгенотерапией. В порядке предоперационной подготовки больная приняла несколько сеансов рентгенотерапии (5 870 единиц), но от дальнейшего лечения и предложенной ей операции категорически отказалась. Вследствие наступившего через некоторое время ухудшения общего состояния и усиления роста опухоли больная обратилась в клинику биотерапии 26 августа 1946 г. В этот момент у больной плотная бугристая опухоль, неправильно овальной формы достигла уже размеров 8,0×6,0 *см*, а в подмышечной области определялось четыре плотных лимфоузла (метастазы). 20 августа 1946 г. больной было начато лечение шизотрипанным препаратом.

Инъекции препарата и течение болезни

От начала наблюдений до 1950 г. приняла 4 курса инъекций препарата последовательно I и VI модификации.

Первый курс инъекций продолжался с 21 августа по 10 октября. За 51 день больная приняла 51 инъекцию препарата 1-й модификации. Препарат в первом курсе вводился внутримышечно в дозах от 100 до 200

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

единиц, одновременно в вену (от 20 до 100 единиц) и внутритуморально (10—20 единиц).

После 40 инъекций, в которых было введено внутримышечно 11 110 единиц (внутривенно—1 750 и внутритуморально 870) у больной были констатированы следующие изменения в состоянии опухоли: основной опухолевый очаг в грудной железе уменьшился в размере до 5×4,5 *см* вместо прежнего размера в 8,0×6 *см*. Консистенция опухоли осталась та же. При ощупывании появилась болезненность. В подмышечной впадине стал прощупываться один лимфоузел, вместо прежних 4.

30 августа внутритуморальные инъекции были оставлены. Внутримышечные и внутривенные были продолжены до 10 октября. Всего от начала курса к 10 октября было введено внутримышечно — 16 200 единиц, внутривенно — 2000 и внутритуморально—870 единиц. Размер опухоли уменьшился до 4×3,5×3,0 *см* вместо прежних 8×6 *см*. В левой подмышечной впадине остался один лимфоузел величиной с чечевичное зерно. 10 октября 1946 г. инъекции были прекращены, так как больная прервала лечение и уехала к себе на родину в Киев, где показалась ранее ее лечившим врачам. Ввиду резкого изменения всей клинической картины, проф. Ю. Ю. Крамаренко счел возможным, не прибегая к радикальной операции, произвести резекцию новообразования, не удаляя всей молочной железы, ни лимфоузлов и лимфопутей.

Подробный патогистологический анализ удаленной опухоли мог обнаружить только единичные раковые клетки в стадии атрофии (см. часть V).

20 мая 1947 г., т. е. спустя 5 месяцев после операции и 6 месяцев после первого курса инъекций препарата, больная вновь была подвергнута осмотру в клинике.

Левая грудная железа после операции уменьшилась в объеме на одну третью часть и несколько подтянулась влево. На уровне соска — два свежих рубца, расположенных перпендикулярно, спаянных с тканью. Лимфоузел, ранее определявшийся в подмышечной впадине, более не прощупывался.

21 мая больной был проведен *повторный* курс инъекций препаратом VI модификации, на этот раз внутримышечно.

В первой инъекции было введено 250 единиц, во второй — 500, в третьей — 800. Начиная с четвертой и по 42-ю препарат вводился в дозах по 1000—3000 единиц. Всего в 42 инъекциях было введено 96 400 единиц.

Осмотр больной показал отсутствие признаков рецидива и метастазов. Ввиду этого курс инъекций 10 июня был прекращен.

Спустя 8 месяцев по окончании II курса, больная вновь была стационирована в клинику. Осмотр показал следующую картину:

Послеоперационный рубец за истекший период времени стал мягче. В левой подмышечной впадине — плотный фиброзный тяж, типа уплотненной жировой клетчатки, длиной 2,5 *см*, шириной 1,5 *см*. Рядом с ним мягкая лимфатическая железа, размером 1,5×0,75 *см*. В правой подмышечной впадине — мягкая лимфатическая железа в 0,75 *см* в диаметре.

С 12 февраля больной начат *третий* курс внутримышечных инъекций препарата по 1000—3000 единиц. Всего с 12 февраля по 15 марта произведено 27 инъекций.

Осмотр 15 марта 1949 г. и 4 октября 1950 г. показал отсутствие признаков рецидива или метастазов. В области рубца — уплотненные участки оставались без изменений. В подмышечной впадине также. Дальнейшее наблюдение осуществлялось по месту жительства Л. — онкологическим диспансером г. Львова. В феврале 1956 г. от Л. получено письменное сообщение о том, что по заключению онкологического диспансера Л. — здорова.

При анализе наблюдения над больной Л. надо учесть следующие факты:

1. Наблюдение на протяжении 5 месяцев после обнаружения опухоли позволило установить ее интенсивный рост, выразившийся в увеличении размеров до объема куриного яйца. В этот же срок появились 4 плотных лимфоузла в регионарной подмышечной области. Следовательно, раковое заболевание у больной Л. относилось к категории тех, которые развиваются с высокой интенсивностью, быстро образуя метастазы в регионарных лимфатических железах.

2. В состоянии быстро развивающегося метастазирующего рака больной Л. был применен курс рентгенотерапии (всего 5 870 единиц). *Лучевая терапия осталась безуспешной.* Рост опухоли продолжался с большей против прежнего интенсивностью. В связи с этим больная и обратилась в клинику биотерапии.

3. Применение инъекций шизотрипанного препарата сопровождалось *постепенным уменьшением размеров опухоли*, которая к концу курса инъекций стала меньше *вдвое* против прежнего. *В процессе инъекций препарата регрессировали из четырех, три лимфоузла* в регионарной области.

4. Изменения в опухоли, связанные с регрессивным процессом во время инъекций препарата, выразившиеся в уменьшении ее объема, были зарегистрированы непосредственно в процессе инъекций и спустя месяц по окончании их.

5. *Клинически* выраженная регрессия опухоли сопровождалась характерными изменениями *в структуре* опухоли: дегенерацией раковых клеток и развитием регенераторных процессов в окружающей ткани.

6. Наконец, *ограниченное оперативное вмешательство,* заключающееся в удалении остатков *опухоли,* в послеоперационном периоде не сопровождалось развитием рецидивной опухоли или появлением метастазов.

Совокупность всех описанных явлений заставляет признать, что инъекции шизотрипанного препарата в сочетании с нерадикальной операцией привели больную Л. к клиническому выздоровлению сроком на 9 лет 6 месяцев — срок наблюдения (фото 66).

Наблюдение 20

Больная С-с, 54 года. Клинический диагноз: *рак левой грудной железы* I стадии. Патогистологический диагноз: *туберозная форма коллоидного рака.* При поступлении в клинику 9 сентября 1948 г. установлено: на границе верхнего и нижнего квадрантов левой грудной железы — плотный узел размером 2×2,5 *см*. Лимфоузлы не прощупываются. 9 сентября 1948 г. начаты инъекции препарата.

Инъекции препарата и течение болезни

Больная С. приняла 3 курса инъекций.

I курс продолжался 5 месяцев—с 9 сентября 1948 г. по 15 февраля 1949 г.;

II курс — через 1 месяц после первого — с 19 февраля по 1 июля 1949 г.;

III курс — через $3^1/_2$ месяца после второго — с 17 октября 1949 г., по 3 апреля 1950 г.

Инъекции производились внутримышечно, один раз в день. Препарат применялся главным образом VI модификации — сухой, получен-

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

ный из культур шизотрипанум, выращенных на искусственной питательной среде. Всего в трех курсах было сделано 254 инъекции, введено 400 000 единиц.

На 7-й день после начала курса инъекций произведена нерадикальная операция — иссечение опухоли в пределах пораженной на глаз ткани. Патогистологическое заключение: картина узловатой (туберзной) формы коллоидного рака с образованием полостей, заполненных слизью и остатками раковых узлов. Через 8 дней (22.IX 1948 г.) послеоперационная рана зажила. В подмышечной области слева — плотноватый лимфоузел в 0,5 *см* в диаметре. К этому времени больная получила 6 200 единиц препарата. Спустя еще 2 недели, 5 октября 1948 г. в области рубца — послеоперационный инфильтрат 3×2 *см*. В левой подмышечной области — лимфоузел 0,75×0,5 *см*. Больная получила от начала курса инъекций 40 700 единиц препарата.

По истечении 3½ месяцев от начала инъекций, когда было введено 211 000 единиц, 27 декабря, вдоль рубца — диффузное уплотнение рубцового характера. Лимфоузлы в обеих подмышечных областях мягкие, неспецифические. Спустя 4 месяца, когда больная получила 306 000 единиц, 5 мая 1949 г. отмечено: рубец в хорошем состоянии; лимфоузлы не пальпируются; грудная железа — типа фиброзной мастопатии.

Дальнейшее систематическое наблюдение показало отсутствие признаков рецидива или метастазов: 1 июля 1949 г. после введения 361 000 единиц; 5 октября 1949 г., 22 февраля 1950 г., (391 300 единиц); 18 марта 1950 г. (394 000 единиц); 29 марта 1950 г., 3 апреля 1950 г.

3 апреля 1950 г. после 254 инъекций (400 000 единиц) введение препарата было прекращено. Осмотр больной спустя 2 года и 6 месяцев от начала лечения 21 апреля 1951 г., показал отсутствие очагов уплотнения в рубце. Лимфоузлы не пальпировались.

Тот же результат был зарегистрирован в феврале 1955 г.: признаки рецидива или метастазов отсутствовали.

Срок наблюдения 6 лет 9 месяцев (фото 67).

Наблюдение 21

Больная Л-на Г. Клинический диагноз: *рак правой грудной железы* II стадии. Гистологический диагноз: *солидный рак*.

При поступлении в клинику биотерапии 22 февраля 1949 г. при осмотре установлено. в правой грудной железе плотный участок размером 1,5×2,5 *см*. В правой подмышечной области лимфоузел 1,5×1 *см* (фото 68 *а, б, в*).

Инъекции препарата и течение болезни

Больная Л. приняла длительный курс внутримышечных инъекций сухого препарата, главным образом VI модификации, полученного из культур шизотрипанум, выращенных на искусственных питательных средах. Курс инъекций продолжался 11 месяцев, с 22 февраля 1949 г. по 21 января 1950 г За этот период времени Л. получила 226 700 единиц. Инъекции производились один раз в сутки за исключением праздничных дней.

Через 9 дней после начала инъекций произведена биопсия — иссечен участок опухоли в пределах пораженной ткани размером 0,8×0,5 *см*. Патогистологическое заключение: солидный рак.

Через 1½ месяца, после введения 55 000 единиц, 7 апреля в области рубца — уплотнение размером 1,5×2 *см*. В правой подмышечной области лимфоузел 1,5×2 *см*.

На протяжении двух следующих месяцев клиническая картина не изменилась: уплотнение в области рубца оставалось при пальпации прежним. Лимфоузел в правой подмышечной области стал несколько меньше — 1,5×1 *см*. К этому времени истекло 3½ месяца от начала инъекций, в течение которых Л. получила 104 000 единиц препарата. 14 июля 1949 г. больной была произведена контрольная биопсия — иссечение рубца с уплотнением и частью паренхимы железы. Патогистологическое исследование установило *умеренно выраженную фиброзно-кистозную мастопатию*. Признаки злокачественной опухоли отсутствовали. Грудная железа у больной была сохранена (рис. 69 *а, б, в*).

Наблюдение в следующие 6 лет, до февраля 1955 г., позволило констатировать устойчиво сохраняемое состояние больной: очаги уплотнения отсутствовали как в области рубца, так и в грудной железе.

В подмышечной области сохранялся лимфоузел. Консистенции и размер его колебались: через 1½ месяца после контрольной биопсии; 26 августа 1949 г., когда было введено 180 000 единиц препарата, в правой подмышечной области стал определяться конгломерат лимфоузлов размером в 3 *см* в диаметре. Затем он постепенно уменьшался и 21 января 1950 г. после введения 226 700 единиц, стал равным 1,5×1,25 *см*. В этот день больная окончила курс инъекций. В следующие 9 месяцев лимфоузел несколько варьировал в размерах и при пальпации определялся иногда как более мягкий, иногда как более плотный.

4 октября 1950 г. при осмотре больной констатировано: рубец в хорошем состоянии. В обеих грудных железах уплотнений нет. В правой подмышечной области плотный лимфоузел, примерно 1,5×2,0 *см*.

По предложению В. И. Казанского в октябре—ноябре 1950 г. больной проведен курс рентгенотерапии, однако объективно безрезультатно: уже в декабре месяце в правой подмышечной области констатировано «уплотнение размером 1 — 1½ *см*».

Последний осмотр — в феврале 1955 г.: признаков рецидива или метастазов нет.

Срок наблюдения — 6 лет.

Таким образом, у больной Л. инъекции препарата в сочетании с ограниченным удалением первичного очага опухоли привели к клиническому выздоровлению сроком на 6 лет.

* * *

Подводя итог наблюдениям, описанным в настоящей главе, мы должны прежде всего отметить следующее: практически эффективным оказалось применение шизотрипанного препарата в сочетании с ограниченным пределами пораженной ткани удалением опухолевого очага. Это позволило достигнуть у больных клинического выздоровления на ряд лет с сохранением грудной железы без радикальной операции и без рентгенотерапии. Опыт показал, что удаление опухолевого очага целесообразно производить в период регрессии или канцеростатического эффекта, вызванного предоперационным курсом лечения шизотрипанным препаратом, не прекращать его в момент оперативного вмешательства и в послеоперационном периоде.

Ингибиторное действие шизотрипанного препарата выражалось остановкой роста или замедлением развития ранее быстро растущей опухоли в первичном очаге, в метастазах в регионарных лимфоузлах, а также в рецидивных узлах, которые либо исчезали, либо уменьшались, либо стабилизировались в определенном состоянии.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Под влиянием шизотрипанного препарата у некоторых больных изменялась морфологическая картина ткани опухоли и ее стромы (см. часть V).

Процесс регрессии опухоли сопровождался возникновением в грудной железе временных очагов воспаления.

Частичное удаление раковой опухоли, по типу диагностической биопсии или более расширенная, но *нерадикальная операция способствовала* процессу *обратного* развития, вызванному в злокачественных новообразованиях шизотрипанным препаратом. Наблюдение показало, что биопсия при одновременном введении шизотрипанного препарата из фактора, провоцирующего рост, становится фактором *вспомогательным в регрессии* злокачественной опухоли (это же подтверждает эксперимент).

В целом клинические наблюдения свидетельствуют о том, что *злокачественные* новообразования *грудной железы чувствительны к шизотрипанному фактору обратного развития.*

РЕГРЕССИЯ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЖЕЛУДОЧНО-КИШЕЧНОГО ТРАКТА

На протяжении лет, истекших после опубликования труда «Биотерапия злокачественных опухолей», мы не предпринимали специального изучения злокачественных новообразований желудочно-кишечного тракта. Но представляет интерес вернуться к судьбе тех больных, которые описаны нами в 1946 г.

Наблюдение 22 (в 1946 г. изложено под № 14)

«Больная З-на, 46 лет. Рак пищевода. В конце апреля 1946 г. больная почувствовала боли при глотании и задержку пищи в области jugularis sterna. После приема болеутоляющих средств ощущение болезненности исчезало, но у больной осталось затрудненное прохождение и задержка пищи в той же области.

При рентгеноскопии—8 мая 1946 г., густая контрастная масса медленно проходит по средней трети пищевода. 20.V реакция оседания эритроцитов 32 *мм* в час. При исследовании желудочного сока обнаружена кровь.

В клинику поступила 14 мая 1946 г.

15 мая 1946 г.—начаты инъекции препаратом 1 модификации.

Инъекции препарата и состояние больной

Дата	Инъекции	Доза в единицах
15 V—18 V	1—4	по 15
19 V—25 V	5—11	по 20
26 V	12	15
27 V	13	20
28 V—30 V	14—16	по 70
	Всего	445 единиц за 16 инъекций

20 мая — *рентгеноскопия* — жидкая и густая контрастная масса проходит свободно по всему протяжению пищевода.

30 мая — глотание свободно. Больная в весьма удовлетворительном состоянии. Переведена на амбулаторное лечение. Проведен дополнительный курс—15 инъекций препарата по 150 единиц ежедневно.

В августе у больной появились субъективные ощущения затрудненного глотания, в связи с чем в августе—сентябре был проведен *второй* курс внутримышечных инъекций препарата по 500 единиц ежедневно, в течение 40 дней. Рентгеноскопическое исследование, произведенное по окончании второго курса, показало свободное прохождение контрастной массы по всему пищеводу и нормальные контуры слизистой оболочки.

Больная остается под наблюдением проф. В. М. Святухина. В течение 2,5 месяцев, истекших после окончания лечения, ее состояние вполне удовлетворительно. Больная прибавила в весе 3 *кг*. Приступила к работе преподавателя, которую вела до своей болезни.».

Этим окончилось описание болезни З. в 1946 г. С тех пор больная З. оставалась под врачебным контрольным наблюдением на протяжении всего 1947, 1948 и 5-ти месяцев 1949 гг. Наблюдение позволило установить удовлетворительное состояние здоровья З. Рентгенологическое исследование систематически показывало свободную проходимость пищевода для густых и жидких масс бария. Продольные складки слизистой были хорошо дифференцированы на всем протяжении. Ранее испытываемое ощущение непроходимости пищевода для плотных пищевых масс у больной более не появлялось. Патологических отклонений, связанных с прежним заболеванием у З. не отмечалось.

Анализ крови

	29 X 47 г.	18 XI 47 г.	13 XII 47 г.	6 I 48 г.
Гемоглобин	67	68	69	68
Эритроциты	3 900 000	3 840 000	4 140 000	3 380 000
Лейкоциты	7 000	6 600	7 200	7 200
Эозинофилы	2	2	2	1
Палочкоядерные	2	2	1	3
Сегментированные	66	67	70	68
Лимфоциты	27	26	24	23
Моноциты	4	3	3	5
РОЭ	45	33	40	30

	3 II 48 г.	10 II 48 г.	24 II 48 г.
Гемоглобин	69	68	68
Эритроциты	4 170 000	3 900 000	3 880 000
Лейкоциты	7 700	6 800	6 600
Эозинофилы	2	3	2
Палочкоядерные	2	1	2
Сегментированные	71	69	69
Лимфоциты	23	24	23
Моноциты	2	3	4
РОЭ	22	18	17

Таким образом, наблюдение над больной З. позволило установить положительный эффект действия препарата на заболевание пищевода, клинически трактовавшееся как рак и закончившееся выздоровлением. Срок наблюдения — три года.

Наблюдение 23

В 1946 г. была также изложена история болезни больного Л., имевшего клинический диагноз рака прямой кишки и гистологический—аденоматозного полипа:

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

«20 апреля 1946 г. у больного стала систематически появляться при дефекации кровь, нередко были кровотечения и без стула. В первых числах мая, как правило, стали появляться при дефекации сначала кровь, затем кал.

При ректоскопии, произведенной четырехкратно — 17 V, затем 19 V, 25 V и 28 V 1946 г., отчетливо видна опухоль размером 2,5×1,5 *см*, сидящая на широком основании на расстоянии 13 *см* от ануса. Поверхность опухоли неровная, мелко-бугристая, в центре ее небольшое изъязвление. По окружности опухоли, на нормальной слизистой оболочке, несколько мелких бугорков, покрытых нормальной слизистой. Заключение консилиума (проф. В. М. Святухин, врач Миронова, проф. Минц, врач Байдер): *рак прямой кишки.*

30 V 1946 г. начаты инъекции препарата «КР».

Инъекции препарата и состояние опухоли

Дата	Инъекция	Доза
30 V — 1 VI	1-я — 3-я	по 20

1.VI 1946 г. ректоскопия; картина та же, что и 28 V.

Продолжение инъекций:

Дата	Инъекция	Доза
2 VI — 3 VI	4-я — 5-я	по 30
4 VI — 6 VI	6-я — 8-я	по 50
7 VI — 8 VI	9-я—10-я	по 75
Всего		420 единиц

8 июня. Дефекация безболезненна. Кровь не выделяется.

Ректоскопия. Ректоскоп проходит на 13 *см* свободно. Затем, преодолевая препятствие, проходит дальше. Язва, бывшая в центре опухоли, полностью зажила. На ее месте имеется выпячивание с радиально располагающимися рубцами; попытка произвести повторную биопсию не удается. Целость опухоли при этом нарушена, появилось небольшое кровотечение.

8 —18 июня 1946 г. (11—19-я инъекции) по 75 единиц. Всего введено 1295 единиц.

18 июня. Незначительная боль в заднем проходе при дефекации.

19 VI—20 VI 1946 г. (20—21-я инъекции) по 75 единиц. 20 VI— боли прекратились.

21 VI— 25 VI (22—26-я инъекции) по 75 единиц. Всего введено 2 810 единиц.

25 июня 1946 г. произведена ректоскопия. Ректоскоп проходит свободно на расстояние 20—25 *см*. На всем протяжении слизистой изменений не обнаружено. На уровне 13—14 *см*, в том месте, где ранее была опухоль, виден свежий блестящий рубец, покрытый свежим эпителием (заключение консилиума: профессор В. М. Святухин, врачи Байдер и Миронова).

26 VI—29 VI 1946 г. (27—30-я инъекции) по 75 единиц. Всего введено 3 110 единиц.

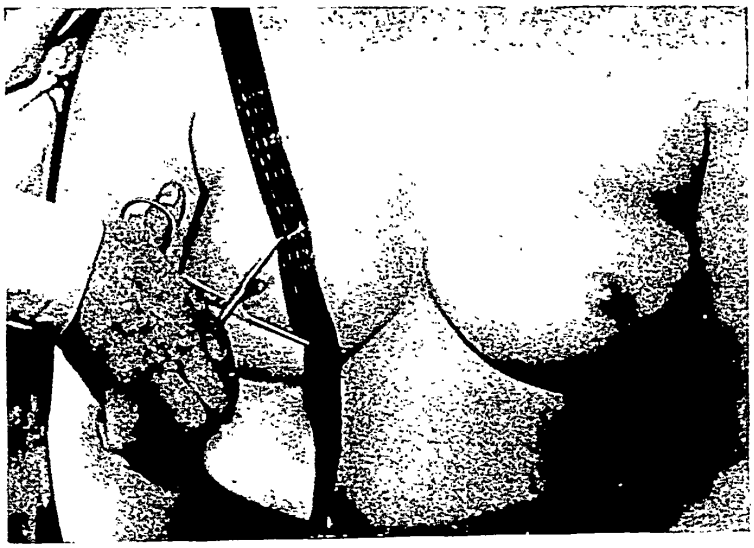
29 июня. *Эпикриз.* «Поступил 11.V.1946 г. с диагнозом геморроя. При ректоскопии обнаружена опухоль в прямой кишке на расстоянии 13 *см* от анального отверстия. При гистологическом исследовании установлен аденоматозный полип. Больной принял курс инъекций препарата в тече-

Фото 59. Больная М 8 IV.51 г. Спустя 3 года и 7 месяцев от начала наблюдения Признаки рецидива или метастазов отсутствуют. Последний осмотр 30.VIII.55 г. в комиссии Министерства здравоохранения Союза. Заключение: «М. практически здорова. Рецидива опухоли нет, метастазы не определяются». Срок наблюдения 8 лет.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Фото 60 а, б. Больная Р. Наблюдение 17 Клинический диагноз рак правой грудной железы II стадии Гистологический диагноз начинающийся рак типа солидного на фоне резко выраженной кистозной мастопатии.
9 V.49 г. перед началом инъекций препарата Во внутренней половине правой грудной железы—опухоль размером 5,0×4,5 *см*, сосок втянут. В правой подмышечной области — лимфоузел размером 0,75 *см* в диаметре



Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

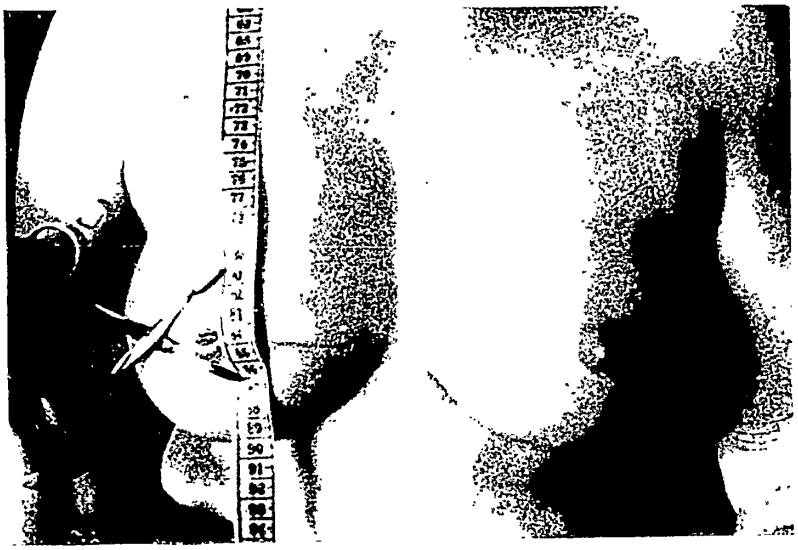


Фото 61. Больная Р. 25 XI.49 г. Спустя 6½ месяцев после начала инъекций препарата. Размер опухоли остается большим. Виден рубец — след от биопсии, произведенной полгода назад. Снимок сделан в день радикальной операции, при которой иссечена опухоль только в пределах пораженных тканей. Гистологическое исследование обнаружило солидный рак на фоне мастопатии. Курс инъекций не прерывался в послеоперационном периоде — до 11.VIII 50 г. (8½ месяцев).

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

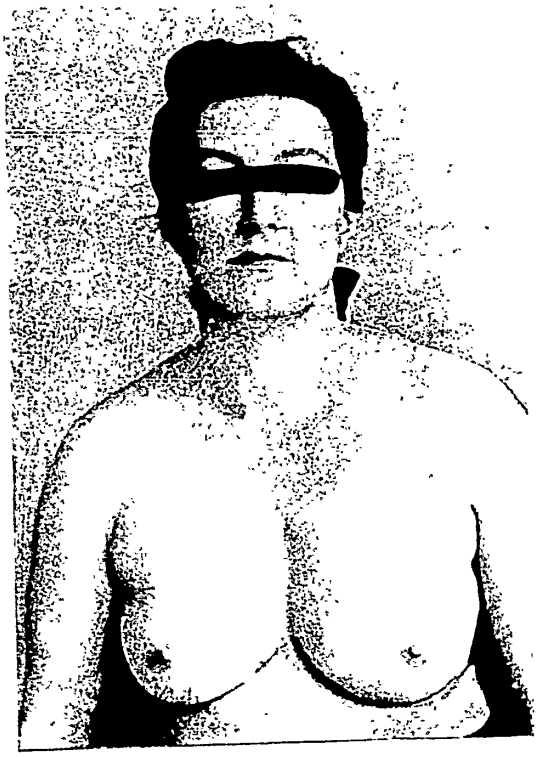


Фото 62. Больная Р 21.IV 51 г. Через два года от начала наблюдений. Больная приняла в течение 15 месяцев 254 инъекции препарата (63000 ед.) и перенесла нерадикальную операцию год и 4 месяца назад. Признаки рецидива или метастазов отсутствуют. Последний осмотр 30.IX.55 г. в комиссии Министерства здравоохранения Союза. Состояние больной не изменилось. Заключение: «Р. — практически здорова. Опухоли нет, метастазы не определяются». Срок наблюдения 6 лет и 3 месяца.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

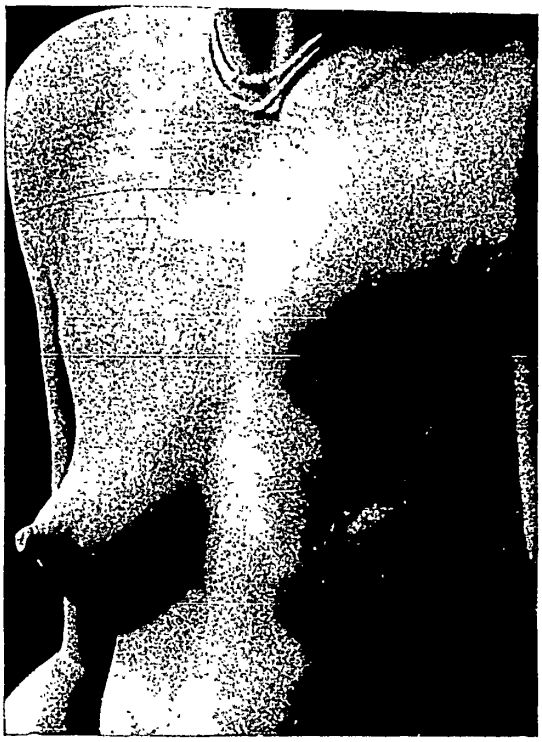


Фото 63. Больная К. Наблюдение 18. Клинический диагноз. рецидивный рак левой грудной железы Гистологический диагноз: аденокарцинома (скиррозная) с участками солидного рака.
7.V.48 г. В начале курса инъекций препарата (на 9 день). На месте левой грудной железы — операционный рубец. На уровне 4 ребра по левой парастернальной линии — плотная опухоль в 1,5 *см* в диаметре. На уровне 3 ребра в области остатка большой грудной мышцы — участок уплотнения Снимок сделан перед биопсией, при которой была иссечена половина опухоли на уровне 4 ребра

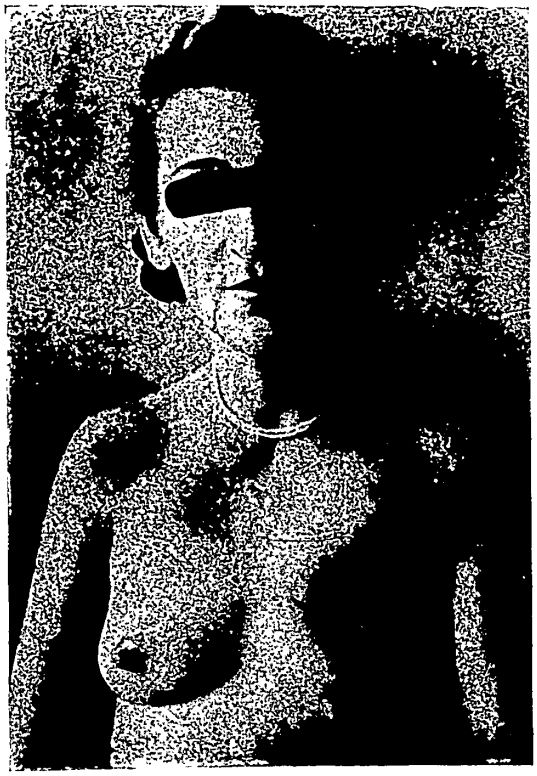


Фото 64 Больная К. 9.VII 48 г. В процессе лечения. Оставшаяся после биопсии половина опухоли у 4 ребра после месячного курса инъекций (20450 единиц) — регрессировала Контуры второй опухоли, у третьего ребра стали неясными На снимке виден дополнительный рубец от биопсии, произведенной 7 V — 1948 г

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Фото 65 Больная К. 23 V.49 г. Спустя год от начала наблюдения Больная прервала инъекции на 4 месяца, в течение которых уплотнение в области 3-го ребра увеличилось до размера 3×2,5 *см*. Снимок сделан перед началом нового курса В результате второго курса—58 инъекций (114000 единиц) уплотнение приобрело мягкую консистенцию. В последующие шесть лет больная оставалась в хорошем состоянии по апрель 1955 года, до выезда больной из Москвы. Срок наблюдения 7 лет

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

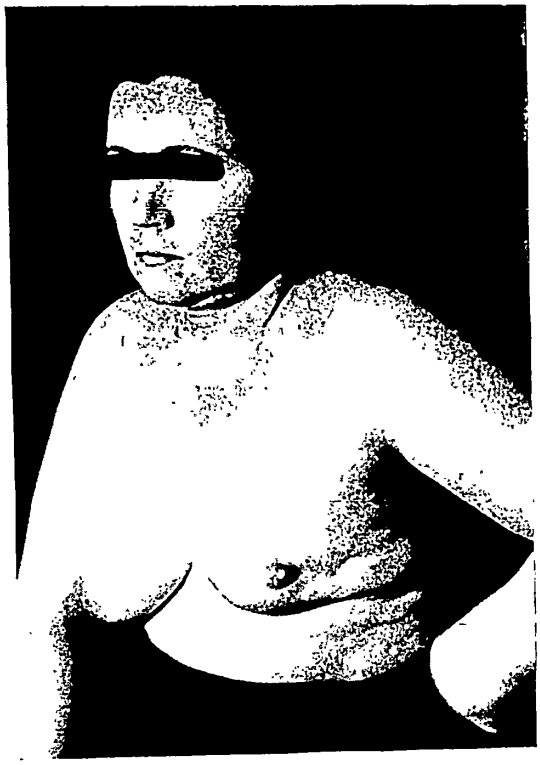


Фото 66 Больная Л. Наблюдение 19 Клинический диагноз рак левой грудной железы II стадии Гистологический диагноз рак грудной железы. 23.II.49 г Снимок сделан через 2 года 6 месяцев от начала лечения Признаки злокачественного поражения отсутствуют. Это состояние сохранялось в течение следующих 7 лет До начала лечения в левой грудной железе была установлена бугристая опухоль, размером 8,0×6,0 *см*, в подмышечной области—четыре плотных лимфоузла — метастазы. Больная подвергалась следующему лечению:

1) приняла курс внутримышечных инъекций препарата 21 VIII по 10.X.49 г.;
2) после этого подверглась нерадикальной операции в январе 1947 г.;
3) приняла повторные курсы инъекций препарата в 1947 году с 21.V—42 инъекции, в 1948 году с 12.II —27 инъекций; дальнейшее наблюдение с 1949 года по 1956 год осуществлялось по месту жительства больной в онкологическом диспансере в г Львове, откуда получена справка в феврале 1956 года о том, что Л.—здорова, признаки злокачественного поражения отсутствуют Срок наблюдения 9 лет 6 месяцев

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Фото 67. Больная С Наблюдение 20. Клинический диагноз рак левой грудной железы I стадии. Гистологический диагноз туберозная форма коллоидного рака

20.IV.51 г Спустя 2 года и 7 месяцев от начала лечения. Признаки злокачественного поражения отсутствуют Такое же состояние установлено при осмотре в феврале 1955 г. До лечения в левой грудной железе была бугристая опухоль, размером 2,5×2,0 *см* Больная подверглась следующему лечению 1) приняла три курса — 254 инъекций препарата, 3) на седьмой день от начала первого курса инъекций перенесла нерадикальную операцию—иссечение опухоли в пределах пораженной на глаз ткани Срок наблюдения 6 лет 9 месяцев

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

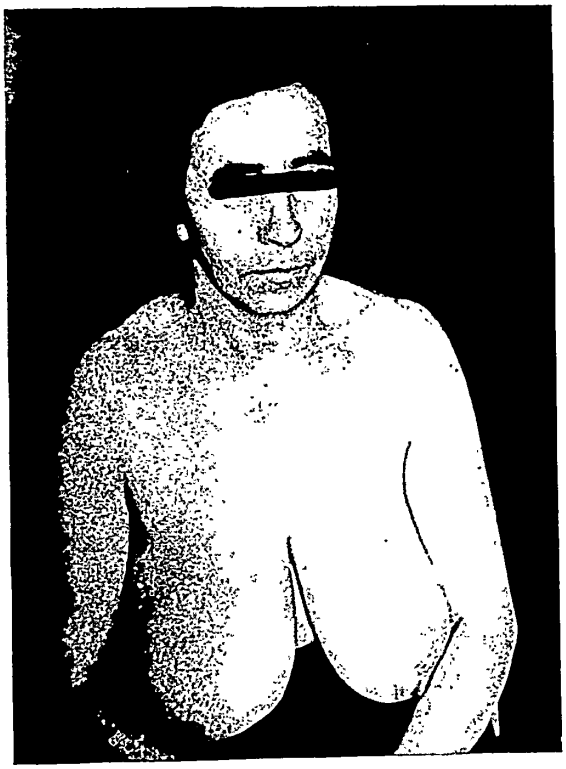


Фото 68а Больная Л Наблюдение 21. Клинический диагноз: рак грудной железы II стадии. Гистологический диагноз. солидный рак Перед началом инъекций препарата. В правой грудной железе — опухоль, размером 2,5×1,5 *см* (см. фото 68 б, в). В правой подмышечной области—лимфоузел 1,5×1,0 *см*, (28 II.49 г.)

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

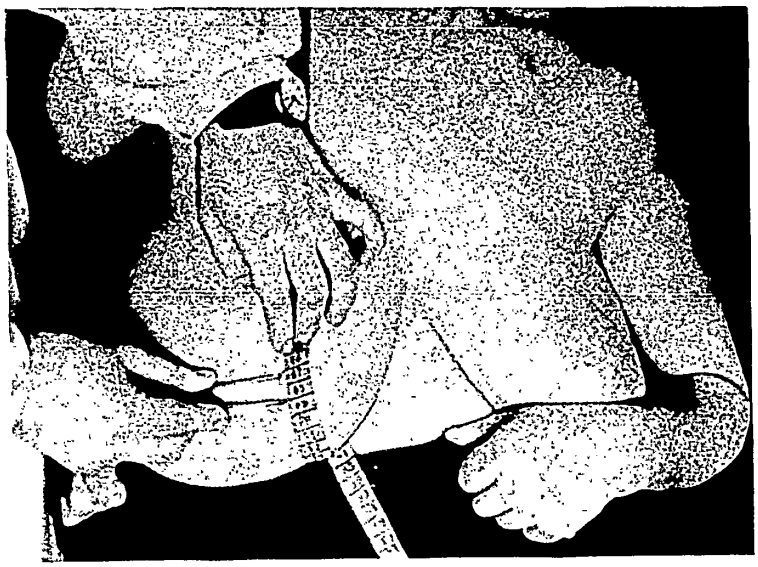


Фото 68б

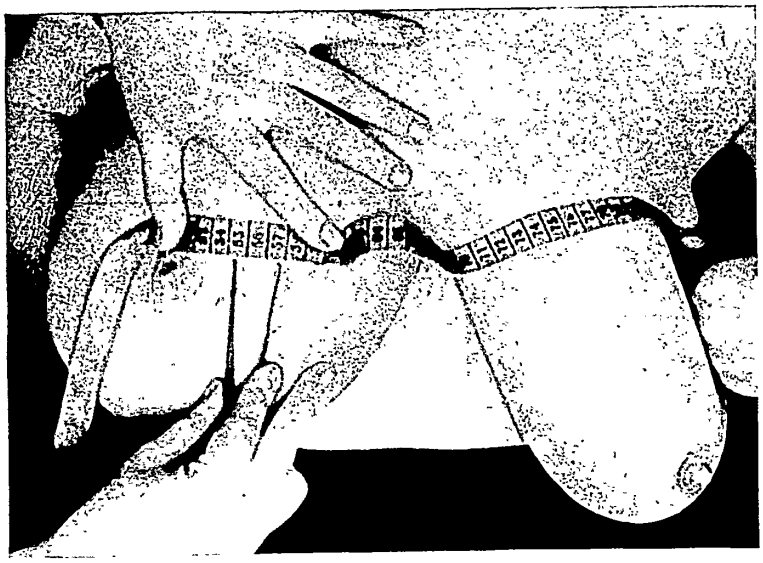
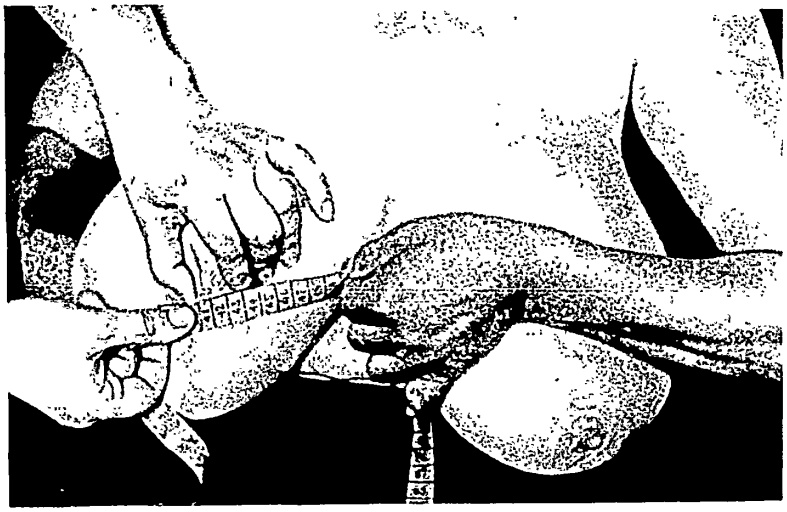


Фото 68в

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6



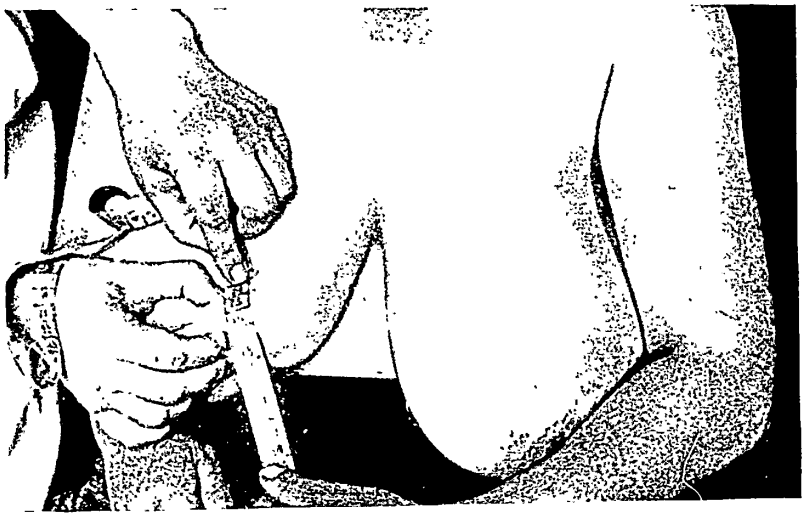


Фото 69а Больная Л 8 VII.49 г Спустя 4½ месяца после начала инъекций препарата. На снимке виден след от диагностической биопсии, а также размеры уплотнения в грудной железе. Снимок сделан перед контрольным иссечением места поражения гистологическое исследование от 14 VII 49 г показало умеренно выраженную фиброзно-кистозную мастопатию Признаки злокачественной опухоли отсутствовали Грудная железа была сохранена

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

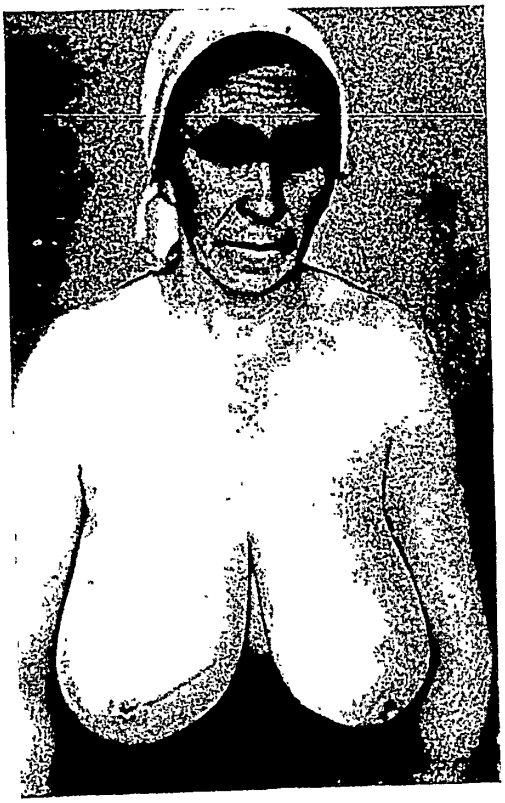


Фото 69б Больная Л. Снимок сделан 8 VII.49 г. перед контрольным гистологическим исследованием, показавшим отсутствие элементов злокачественного поражения. На протяжении следующих 5 лет и 8 месяцев состояние больной не изменилось Последний осмотр — в феврале 1955 года признаки рецидива или метастазов отсутствуют. Срок наблюдения — 6 лет

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

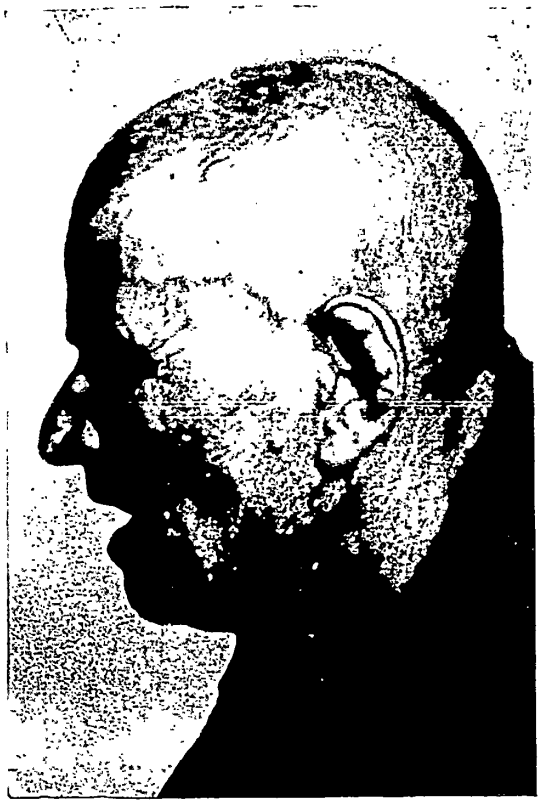


Фото 70. Больной К. Наблюдение 24. Клинический диагноз ангиосаркома кожи тела. Гистологический диагноз: ангиосаркома (Капози?). Левая сторона лица перед началом инъекций препарата. На щеке до 14 пятен размером до 0,8—0,5 *см*, на спинке носа четыре таких же пятна

Фото 71 Больной К. Та же сторона лица после инъекций препарата. Ангиосаркоматозные разрастания исчезли. Около ушных раковин их след имеет вид темного загара. Больной принял 67 инъекций в течение 105 дней Спустя год по окончании лечения при осмотре больного зарегистрировано состояние клинического выздоровления

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

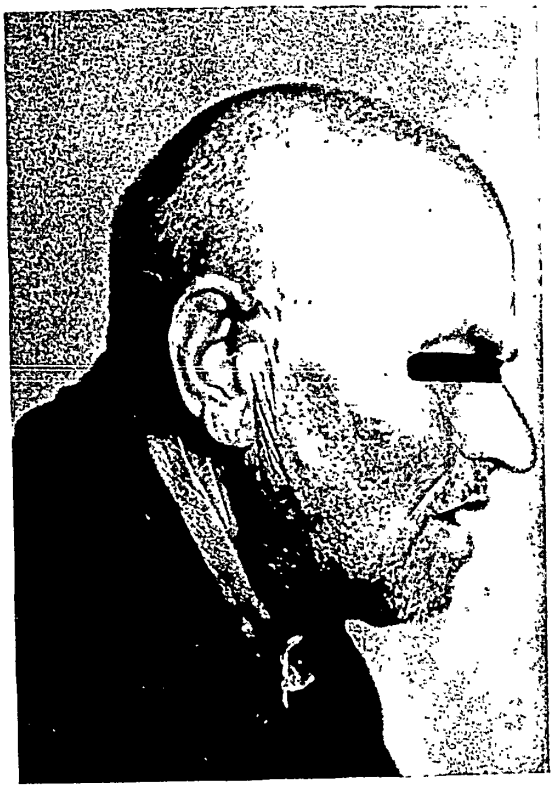


Фото 72. Больной К. Правая сторона лица перед началом инъекций препарата. На ушной раковине ангиосаркоматозное разрастание размером 0,7 *см* Кожа щек и спинки носа также поражены

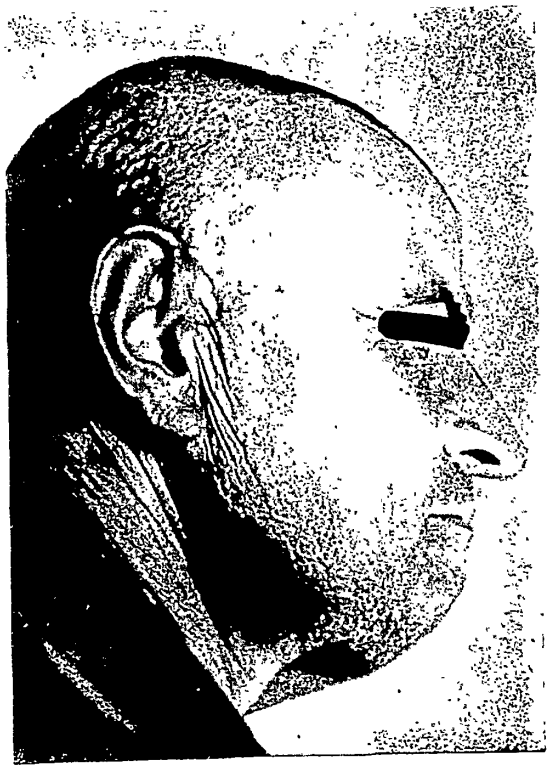
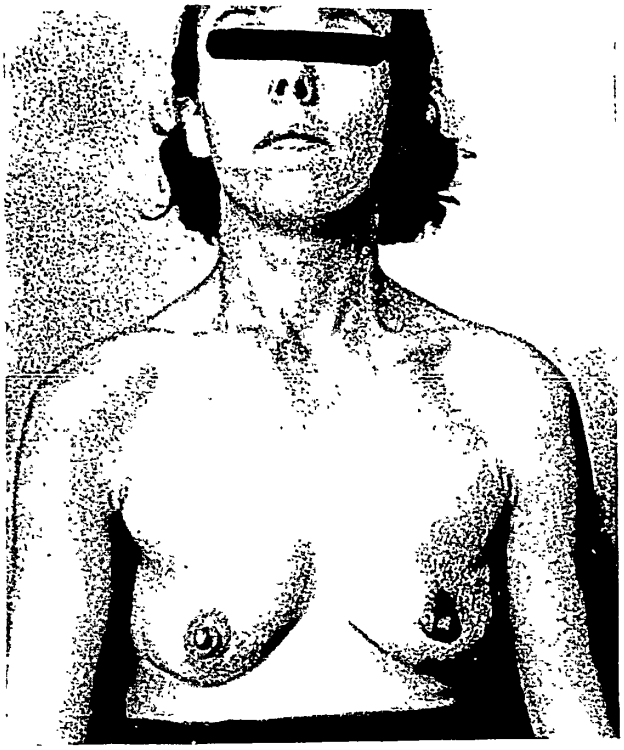


Фото 73 Больной К. Та же сторона лица после инъекций препарата Ангиосаркоматозные разрастания регрессировали Больной принял 67 инъекций препарата на протяжении 105 дней Спустя год по окончании лечения при осмотре больного зарегистрировано состояние клинического выздоровления

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6



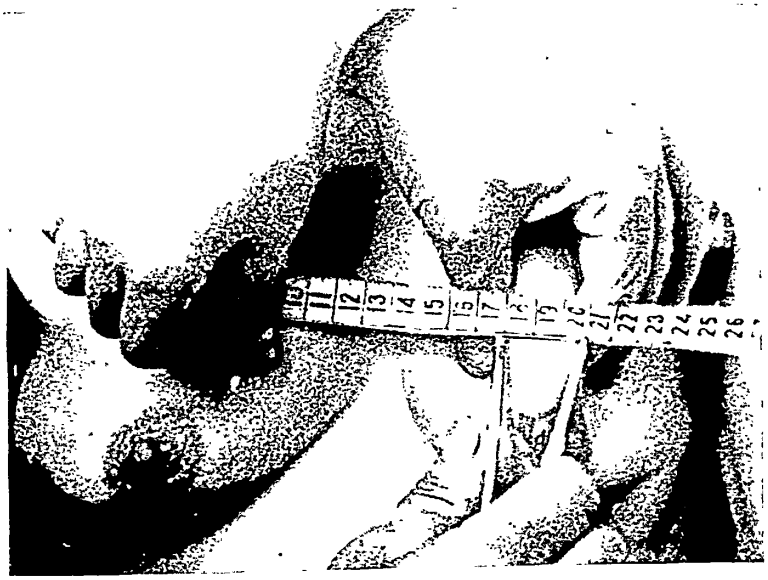


Фото 74а, б. Больная С Наблюдение 25. Клинический диагноз аденофиброма левой грудной железы, начало канкрозного процесса Гистологический диагноз аденофиброма. I VIII 47 г В верхне-внутреннем квадрате левой грудной железы—опухоль, размером 2,7×2,5 *см* с бугристой поверхностью, плотная В верхне-наружном отделе опухоль как бы переходит в паренхиму железы Под соском полулунная складка — начинающееся втяжение соска Околососковая ареола в нижней половине втянута в складку Из соска — выделения молочно-белого цвета В левой подмышечной впадине—два плотных лимфоузла, размером в диаметре 1 *см* и 0,5 *см*

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Фото 75 Больная С. 25.V 49 г 2 года и 2 месяца от начала наблюдения и через 1 год и 7 месяцев по окончании инъекций препарата. (96000 единиц) После этого курса опухоль больше не прощупывалась, лимфоузлы — также

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

ние месяца — 30 инъекций, 3 110 единиц. При повторной ректоскопии обнаружен на месте бывшей опухоли блестящий рубец.

Общее состояние больного в течение курса инъекций оставалось вполне удовлетворительным. После 8 инъекций прекратились боли при дефекации, а также выделение крови и слизи. В дальнейшем до окончания курса инъекций только один раз больной отметил небольшую боль при дефекации. В течение курса биотерапии постепенно нарастал вес больного: перед началом инъекций вес был равен 50,3 *кг*, после 8 инъекций—52,3 *кг*, после 15—53,65 *кг*, после 30—55,9 *кг*. Таким образом в течение курса больной прибавил 5,6 *кг*. При окончании инъекций выписан в хорошем состоянии. С профилактической целью назначено 20 инъекций препарата амбулаторно».

Дальнейшие наблюдения на протяжении 1 года и 3 месяцев показали отсутствие признаков рецидива или метастазов. За этот период времени Л-в заболел сифилисом и 15 IX 1947 г. скончался. На вскрытии следов опухоли прямой кишки или других органов обнаружено не было.

Приводим протокол вскрытия:

«Протокол вскрытия № 494 от 16 IX 47 г. Л-в Василий Егорович, 56 лет поступил 30 VII 47 г., умер — 15 IX 47 г.

Клинический диагноз: сифилис мозга; артериосклероз, кардиосклероз; пеллагроид; рак прямой кишки.

Труп мужчины правильного телосложения, пониженного питания. Мелкопятнистые геморрагии на коже левого плеча. Кожные покровы бледные, отек подкожной клетчатки голеней и стоп. Твердая мозговая оболочка напряжена. В синусах ее свертки крови. Вес мозга 1400 *г*. Мягкая мозговая оболочка — тонкая. В сосудах основания мозга единичные мелкие атероматозные бляшки. Извилины мозга несколько тонковаты, вещество мозга плотно на ощупь, без очаговых изменений. Боковые и 3-й желудочки мозга расширены. Эпиндима желудочков гладкая. Легкие пушисты на ощупь, на разрезе серого цвета. Слизистая трахеи бледная, в плевральных полостях прозрачная жидкость. В полости перикарда около двух столовых ложек жидкости. Вес сердца 320 *г*. Эпикард обложен жиром, миокард бурого цвета на разрезе. Венечные сосуды сердца без особенностей. Клапанный аппарат сердца без изменений. В интиме аорты атеросклеротические бляшки, слизистая желудка шагреневого вида, слизистая кишечника бледная, значительно отечна, *слизистая прямой кишки бледная, опухоли не обнаружено*. Поджелудочная железа тонкая, на разрезе желтоватого цвета, мелкодольчата. Вес печени 1050 *г* глинистого цвета на разрезе. В брюшной полости содержится около 200 *мл* прозрачной жидкости. Вес почек по 120 *г*. Капсула снимается легко на поверхности почек рубцевые западания, слизистая мочевого пузыря без изменений. Вес селезенки 70 *г*. На разрезе ржавого цвета гипофиз и щитовидная железа без особенностей. Надпочечники истончены кора их богата липоидами.

Анатомический диагноз: истощение: бурая атрофия миокарда; ожирение и атрофия печени: гидроторакс: асцит: анасарка.

Микроскопическое исследование мозга: небольшое утолщение мягкой мозговой оболочки за счет фиброза. Нервные клетки сморщены. Протоплазма их темно закрашивается. В отдельных нервных клетках картина тигролиза. Отмечается разрежение нервных клеток в коре головного мозга. Пролиферация клеток макроглии в молекулярном слое коры головного мозга. Пролиферация клеток

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

макроглии субэпендимально и по периферии продолговатого мозга. Пролиферация клеток макроглии в области подкорковых узлов мозга и нижних олив. *Заключение*: гистологические изменения в мозгу дегенеративного характера; могут быть связаны с хроническим алкоголизмом, истощением и авитаминозом.»

РЕГРЕССИЯ АНГИОСАРКОМЫ КОЖИ ТЕЛА

Действие шизотрипанного препарата I и II модификации было изучено в отношении ангиосаркомы группой ученых в г. Киеве—проф. Шевченко, проф. Шведковой-Раше, д-ром Н. О. Ритченко и д-ром Куница. С любезного разрешения авторов этих исследований, цитируем историю болезни, где изложены симптомы заболевания в момент поступления больного в клинику, его состояние перед началом инъекций препарата, изменения в процессе инъекций, гистологические данные и, наконец, состояние по окончании курса инъекций.

Наблюдение 24

Больной К-н, 58 лет. История болезни № 400. Поступил в Онкологическую клинику Киевского рентгено-радио-онкологического института 7 июня 1947 г. Выбыл 10 октября 1947 г. Клинический диагноз — *ангиосаркома кожи тела*.

Патогистологический диагноз — *ангиосаркома* (Капоши?).

Сопутствующие заболевания—эмфизема легких, миокардиодистрофия, артериосклероз.

Биопсия — 4 июля 1947 г., биопсия — 31 июля 1947 г.

Начало и развитие настоящего заболевания

В феврале 1947 г. заметил появление темно-багрового пятна величиной в горошину на коже средней $^1/_3$ правого плеча. В апреле месяце такие же пятна появились на правой ушной раковине, в мае месяце— на левой ушной раковине, на коже в различных участках тела — на ногах и животе. Пятна не болели, иногда беспокоило чувство жжения и зуд; пятна в размерах не увеличивались, но набухали, выступая на поверхности кожи, и появлялись новые.

Status praesens по состоянию на 20 июня 1947 г. На коже средней $^1/_3$ правого плеча по наружной поверхности расположено пятно 2,5×0,8 *см*; на правой ушной раковине пятно 0,7 *см*. На левой щеке—до 14 пятен размером в 0,8×0,5 *см*. На спинке носа 4 таких же пятна; на коже обоих бедер до 8 мелких пятен. На головке полового члена 2 сливающихся пятна 2×0,7 *см*. В области твердого неба, зева и десен имеется несколько темных пятен, справа имеется выпуклая опухоль, размером 0,4×0,7 *см*. Под правой и левой ключицей—мелкие пятна 0,3×0,3 *см*. Слева от пупка на коже живота овальное пятно 0,8×2 *см*. Все пятна темнобагрового цвета с аспидным, или темно-коричневым оттенком, безболезненны, не зудящие, не шелушащиеся, не мокнущие. При надавливании они исчезают, несколько приподняты и выступают над поверхностью здоровой кожи.

Больной пикнического телосложения, хорошего питания. Кожные, видимые слизистые покровы (вне пятен и кроме кожи лица) чистые, нормальной окраски и влажности. Регионарные лимфатические железы отклонения от нормы не представляют. Костно-мышечная система развита симметрично-нормально. Рост 164 *см*, вес 67,5 *кг*. В легких прослушивается везикулярное дыхание с жестким оттенком, обилие сухих хрипов. Перкуторно-ясный звук. Сердце: тоны глухие, акцент первого тона на аорте, левая граница сердца—по левой срединно-ключичной линии. Пульс: 92 удара в минуту, ритмичен, мягкий. Отмечается склерозирование периферических сосудов Цианотичность и одутловатость лица. Небольшая одышка. Варикозное расширение вен обеих голеней.

Живот округлой формы, слегка вздут. Нижний край печени определяется при глубокой пальпации на 6 *см* ниже реберного края, плотный, гладкий, безболезненный, печень следует за дыхательными движениями. Верхний ее край определяется по 5 ребру. Селезенка—верхний край под куполом диафрагмы, нижний прощупывается на 16 *см* ниже реберного края, слегка болезненный. Отделы желудочно-кишечного тракта и мочеполовая система без заметных патологических отклонений.

Лечение: с 17 июня 1947 г. начаты инъекции препарата в виде ежедневных внутримышечных введений (в мышцы ягодиц). Начиная с 1 *см*³ дозы постепенно увеличивались на 5—10—15 *см*³. Иногда по техническим причинам введение было нерегулярно с интервалами в 2—3 дня и больше. Максимальная доза однократного введения, полученная больным, составляла 140 *см*³—1400 единиц. Всего больной получил — 67 инъекций — 5500 *см*³ — 56 800 единиц за 105 дней.

Введение препарата переносилось больным вполне удовлетворительно. Кроме резкой болезненности во время введения в месте инъекции никаких субъективных жалоб от больного не поступало. Дозы более 50 *см*³ вводились в 2 или 3 различных участка тела. Тщательно измеряемые пульс, дыхание и температура за все время наблюдения патологических отклонений не представляли.

В общем состоянии больного можно отметить следующие изменения: запись в истории болезни от 11 июля и 13 июля 1947 г. указывает на удовлетворительное общее состояние, уменьшение размеров печени— выступает из-под реберного края только на полтора пальца, а также селезенки — выступает только на 6—7 *см* из-под реберного края. Исчезла одутловатость лица, отмечается побледнение пятен на коже живота и спинке носа. Вес больного 68 *кг* 400 *г*. На 21 июля — больной получил 1500 единиц препарата.

В дальнейшем состояние больного улучшается, появляется бодрое состояние, прибавляется вес (к концу лечения вес больного — 70 *кг* 500 *г*). Пятна постепенно теряют интенсивность окраски, сочность, становятся более плоскими, западают в центре и в центре же приобретают вид нормальной кожи. Раньше и быстрее исчезают более поздно появившиеся пятна, дольше всего остаются пятна в области левой ушной раковины, приобретая к концу лечения вид кожи темного загара.

За время лечения больному регулярно производились анализы мочи и крови, определялся ОД (проба с метиленовой синью), рентгенологически исследовались легкие и сердце. Можно отметить повышение ОД, например, 25/VI 1947 г. ОД — 18, 2/VIII ОД — 18, 15/IX ОД — 27 и 15/X ОД — 24. Со стороны картины крови и мочи заметных колебаний уловить не удается.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Дата	Гемоглобин	Эритроциты	Лейкоциты	РОЭ мм/ч	Эозинофилы
27 VI	72	4 810 000	5200	4	9
15 VII	74	4 830 000	5500	4	8
2 VIII	68	4 420 000	3800	10	4
23 VIII	70	4 500 000	5200	2	9
12 IX	62	4 300 000	2800	5	6
27 IX	66	4 500 000	6400	4	1
14 X	70	4 800 000	6200	6	4

Дата	Палочкоядерные	Сегментированные	Лимфоциты	Моноциты	Тромбоциты
27 VI	1	72	15	3	2 4800
15 VII	0	71	17	4	—
2 VIII	0	84	10	2	260 300
23 VIII	0	72	21	4	232 000
12 IX	1	63	24	6	230 000
27 IX	1	58	35	5	—
14 X	0	70	19	7	—

Данные патогистологического исследования (цитируем заключение патолого-анатома проф. Шведковой-Раше);

1. Опухоль кожи (до лечения 4/VII 1947 г.).

Опухоль кожи состоит из причудливо переплетающихся капиллярных сосудов, образующих различного размера узелки, резко отграниченные от окружающей ткани. Сосуды опухоли представляют тонкостенные трубки, выстланные эндотелиальными элементами, отличающимися полиморфизмом форм. Наряду со светлыми пузырьковидными ядрами встречаются крупные гиперхромные ядра с заостренными концами, окруженные ацидофильной протоплазмой. В некоторых участках структура ангиомы теряется, пролиферирующие элементы опухоли образуют пучки, состоящие из тесно прилегающих клеток с атипичными, выполняющими все тело клетки ядрами—участки характера саркомы. Опухоль располагается непосредственно под эпителием, в центральном участке истонченность до 1 слоя клеток. Папиллярный слой в этом участке богат элементами воспалительной инфильтрации. Глыбки бурого пигмента располагаются свободно в строме изредка интрацеллюлярно в элементах воспалительного инфильтрата. Диагноз: *ангиосаркома* (Капози?).

2. После лечения, 31/VII 1947 г. в ткани, отделенной от эпидермиса полоской сосочкового слоя, располагаются диффузно-рассеянные, местами собранные в группы сосуды. Стенки их утолщены, просветы выстланы уплощенным эндотелием. Сосуды местами кавернозно расширены, в большинстве же представляются спавшимися. В очаге развития сосудов наблюдаются скопления элементов лимфоидного типа и пролиферация богатой фибробластами волокнистой ткани, окружающей в виде муфт отдельные сосудистые веточки. Изредка картина полного замещения сосудистого узелка рубцовой тканью, среди которой располагаются остатки атрофированных сосудов, окруженные глыбками гемосидерина.

Исследование узелков опухоли, взятых после лечения, обнаружило явления обратного развития опухоли (ангиоматозных разрастаний) и резко выраженную реакцию мезенхимы. Доктор Шведкова.

Осмотр больного через год 10/X 1948 г. Больной в хорошем состоянии. За истекший год ничем не болел, не потерял в весе.

Появление новых пятен или возобновление роста прежних не отмечается. Больной трудоспособен, работает. Пятна исчезли совершенно и только на левой ушной раковине они с трудом различимы и имеют вид кожи цвета темного загара. Врач Куница.

На фотографиях (рис. 70, 71, 72, 73) приводится вид больного до и после лечения.

Таким образом, в материалах исследований можно найти ответ на ряд вопросов:

1. Поражение ангиосаркоматозного характера подверглось обратному развитию под влиянием инъекций шизотрипанного препарата первой и второй модификаций.

2. Регрессия была полной, что выразилось в отсутствии рецидива на протяжении последующего срока наблюдений в течение года, в то время как до начала инъекций опухоль достигла весьма значительной степени распространения.

3. Регрессия опухоли сопровождалась изменением гистологического ее строения.

4. Наконец, следует подчеркнуть, что заболевание ангиосаркомой у больного К. относилось к категории весьма тяжелых заболеваний и в данном случае применение шизотрипанного препарата привело больного к ясно выраженному клиническому выздоровлению.

РЕГРЕССИЯ ПРЕДРАКОВЫХ ПОРАЖЕНИЙ

Наблюдение 25

Больная С., 40 лет. Клинический диагноз: *аденофиброма* левой грудной железы. *Начало канкрозного процесса.* Гистологический диагноз: *аденофиброма.*

Симптомы поражения в момент поступления в клинику 24 июня 1947 г.

Левая грудная железа расположена несколько выше правой. При осмотре, в центре ее, над соском—заметное на глаз набухание. При ощупывании в верхне-внутреннем квадранте железы определяется опухоль плотной консистенции, размером 2,7×2,5 *см*, с неровной бугристой поверхностью, неправильной овальной формы, безболезненная. Контуры—четкие за исключением верхне-наружного отдела, где опухоль как бы переходит в паренхиму железы. Под соском—полулунная складка—начинающееся втяжение соска. Симптом Кенига—положительный. Околососковая ареола в верхней половине выражена хорошо, в нижней втянута в складку. Из соска—выделение молочно-белого цвета (рис. 74 *а, б*).

В левой подмышечной впадине прощупываются два лимфоузла, плотной консистенции, первый—размером в диаметре 1 *см*, второй—0,5 *см*.

Правая молочная железа отклонений от нормы не представляет.

6 августа 1947 г. больной произведена пробная *биопсия*, для чего иссечена одна вторая часть опухоли.

Во время операции установлено, что опухоль, располагающаяся в толще железы, на большом своем протяжении ясно отграничена от окружающей паренхимы, в одном же участке, в верхне-наружном своем квадранте, она *интимно спаяна с паренхимой*, как бы врастая в толщу железы.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Для гистологического исследования взята половина опухоли, ясно *отграниченная* от окружающей паренхимы, располагающаяся со стороны *противоположной* той, которая врастает в паренхиму железы.

Гистологическое исследование, произведенное профессором В. Т. Талалаевым, позволило сделать заключение следующего характера: «аденофиброма; причем в отдельных железистых разрастаниях имеются признаки предракового характера».

Тот же биопсированный материал был подвергнут исследованию профессором Я. Л. Рапопортом, который пришел к заключению, что у больной С. микроскопически имеется только картина аденофибромы.

Возможно, что расхождение между клиническим и гистологическим диагнозом связано с тем, что для биопсии был взят наименее типичный фрагмент опухоли, в той ее части, которая представлялась от окружающей паренхимы отграниченной *ясно,* в то время как наиболее типичный участок, как это явствует из приведенного выше протокола операции, располагался с прямо противоположной стороны.

С 7 августа 1947 г. больной начаты инъекции препарата второй модификации.

Инъекции препарата и течение болезни

Препарат вводился внутримышечно, в ягодичную область, один раз в день. Всего было сделано 57 инъекций, в которых было введено 96 000 единиц.

Дозы в отдельных инъекциях были следующие:

Инъекции	Дата	Доза
1	7 VIII 1947 г.	50
2	8 VIII 1947 г.	100
3	9 VIII 1947 г	200
4	10 VIII 1947 г.	400
5	12 VIII 1947 г.	800
6—11	13—20 VIII 1947 г	по 1000
12—20	21—30 VIII 1947 г	по 1500—2000
21—57	1 IX—13 X 1947 г	по 2000

После 20 инъекций на месте бывшей биопсии в области операционного рубца инфильтрат уменьшился, контуры опухоли стали нечеткими.

30 августа 1947 г. больная выписана из клиники. 21—57 инъекции производились амбулаторно.

После 32 инъекций инфильтрат в области операционного рубца еще уменьшился, на месте бывшей опухоли стало прощупываться уплотнение, напоминающее по своей консистенции дольку железы. В левой подмышечной впадине—2 лимфоузла эластической консистенции, безболезненные

После 44 инъекций инфильтрат в области послеоперационного рубца более не прощупывается. Опухоль не определяется. В левой подмышечной впадине один лимфоузел эластичной консистенции, 1 *см* в диаметре.

После 57 инъекций опухоль в левой грудной железе не прощупывается. Лимфатические узлы—также.

Инъекции прекращены. Больная оставлена под наблюдением. Клинический осмотр, повторяемый систематически на протяжении 1 года и 7 месяцев, истекших после окончания лечения, т. е. с октября 1947 г. по август 1949 г.—не обнаружил каких-либо отклонений от нормы: ра-

нее бывшая опухоль не определяется, регионарные лимфатические железы не прощупываются.

АНАЛИЗЫ КРОВИ

	28 VII 47 г.	2 VIII 47 г.	9 VIII 47 г.	16 VIII 47 г.
Гемоглобин	73	70	64	63
Эритроциты	4 400 000	4 200 000	3 800 000	3 700 000
Цв. индекс	0,8	0,8	0,8	0,9
Лейкоциты	7600	7000	9000	9800
РОЭ	11	10	32	46
Эозинофилы	1	1	2	1
Палочкоядерные	3	3	5	7
Сегментированные	66	68	75	75
Лимфоциты	26	25	16	13
Моноциты	4	3	2	4

	23 VIII 47 г.	30 VIII 47 г.	6 IX 47 г.	13 IX 47 г.
Гемоглобин	62	64	64	67
Эритроциты	3 600 000	3 800 000	3 200 000	4 140 000
Цв. индекс	0,9	0,8	0,8	0,8
Лейкоциты	9600	12000	11000	8400
РОЭ	51	37	39	40
Эозинофилы	2	1	1	2
Палочкоядерные	7	8	6	4
Сегментированные	69	72	75	72
Лимфоциты	18	16	15	19
Моноциты	4	3	3	3

	20 IX 47 г.	27 IX 47 г.	4 X 47 г.	2 XI 47 г	6 XII 47 г.
Гемоглобин	66	67	68	69	69
Эритроциты	4 100 000	4 160 000	4 120 000	4 100 000	4 140 000
Цв. индекс	0,8	0,8	0,8	0,8	0,8
Лейкоциты	9000	7800	8000	9600	8600
РОЭ	44	40	29	29	12
Эозинофилы	1	2	3	1	3
Палочкоядерные	5	3	4	5	1
Сегментированные	69	67	67	72	71
Лимфоциты	21	23	22	18	23
Моноциты	5	5	4	4	2

	19 XII 47 г.	17 I 48 г.	24 I 48 г.	31 I 48 г	12 III 48 г.
Гемоглобин	68	69	69	69	68
Эритроциты	3 880 000	3 900 000	3 800 000	3 800 000	3 680 000
Цв. индекс	0,8	0,9	0,9	0,9	0,8
Лейкоциты	7400	6800	6800	8600	8800
РОЭ	20	12	15	8	9
Эозинофилы	2	1		1	2
Палочкоядерные	2	4	2	3	6
Сегментированные	69	69	74	71	67
Лимфоциты	24	22	21	21	22
Моноциты	3	4	3	4	3

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Анализ наблюдения над больной С. приводит к выводу, что *исчезновение опухоли* и, равным образом, регионарных *лимфатических узлов* произошло в результате *применения инъекций шизотрипанного препарата.*

Основанием для такого вывода служит тот факт, что больная С. никакого иного лечения не применяла кроме внутримышечных инъекций препарата.

Весьма интересным является вопрос, какова природа опухоли, подвергшейся обратному развитию под влиянием препарата. Гистологическое исследование заставляет трактовать это новообразование как доброкачественное. В пользу этого говорят те структурные особенности, которые характеризуют фрагмент опухоли, иссеченный при биопсии. Учитывая то обстоятельство, что для биопсии была иссечена лишь половина опухоли, а вторая ее половина оставлена нетронутой, нужно, в соответствии с гистологическим диагнозом, сделать вывод, что инъекции препарата привели к обратному развитию *аденофибромы.*

Несомненно, сам по себе этот факт заслуживает внимания в силу того, что современная фармакопея не знает практических средств, при помощи которых возможно вызвать регрессию такого рода опухолей. Как хорошо известно, единственный и исключительный способ *практически* освободить организм от аденофибромы заключается в ее оперативном удалении.

Однако, констатируя этот факт, необходимо попытаться анализировать, какого рода аденофиброма была у больной С.

Как свидетельствует накопившийся опыт, из общего числа аденофибром 15—19% оказываются впоследствии злокачественными новообразованиями. К какой же категории относилась опухоль больной С.— к той, которая до конца остается доброкачественной или к группе тех опухолевых образований, которые, протекая известный период времени доброкачественно, заканчиваются формированием рака?

Категорического ответа на этот вопрос понятно нельзя дать, однако, клинические признаки, констатированные при осмотре больной С., а именно, плотность хрящевой консистенции, бугристый характер опухоли, неровный край, обнаруженное при пробной операции прорастание в паренхиму железы, интимная спаянность с последней одного из участков опухоли, наконец, наличие увеличенных, плотной консистенции лимфатических желез в регионарной области, — все это заставляет отнести новообразование у больной С. — скорее к категории тех, развитие которых заканчивается раком. Тот факт, что гистологическое исследование обнаружило строение, свойственное аденофибромам, возможно связан, как это указывалось выше, с тем обстоятельством, что взятие ткани при биопсии было произведено из участка опухоли, наименее подозрительного в этом отношении.

Позволительно поставить вопрос: что предпринял бы врач онколог, установивший путем клинического освидетельствования больной, те признаки, которые описаны выше, получив при этом, приведенное ранее заключение патолого-анатома о том что «в отдельных участках имеются признаки предракового характера?». Ответ на этот вопрос может быть только один: врач хирург обязан был бы предпринять радикальную операцию удаления пораженной опухолью грудной железы с окружающей ее клетчаткой и регионарными лимфатическими железами, особенно, учитывая, что у больной С. они были увеличены в размере и имели плотную консистенцию.

Не делая более решительного вывода, следует констатировать, что опыт применения препарата для лечения опухолевого образования, имеющего морфологическую структуру аденофибромы и клинические признаки рака закончился обратным развитием опухоли с одновременным исчезновением ранее увеличенных и плотных регионарных лимфатических узлов (рис. 75).

Наблюдение 26

Больная Г., 43 года. Клинический диагноз: *рак правой грудной железы* II стадии. Гистологический — *папиллярная аденокарцинома* (?).

В 1945 г. больная ушибла правую грудную железу. В 1946 г. из правого соска начались прозрачные выделения. На протяжении того же 1946 г. в грудной железе появились плотные узелки. С июня 1947 г. выделения приняли кровянистый характер.

30 августа 1947 г. больная обратилась в клинику биотерапии.

Симптомы поражения в момент поступления в клинику

Правая грудная железа фиброзно уплотнена. Из соска—кровянистые выделения. При ощупывании определяется ряд плотных округлой и овальной формы узлов различной величины от 0,5 *см* в диаметре до 2,0×1 *см*, общим числом до 24. Узлы рассеяны:

а) в верхне-внутреннем и верхне-наружном квадрантах ареолы: один узел диаметром в 1 *см*, второй 1×1,5 *см*, четыре узла по 0,5 *см* в диаметре каждый, соединенные между собой в один конгломерат и, кроме того, несколько трудно сосчитываемых;

б) по краю большой грудной мышцы — цепочка узелков — 2 × 1 *см*, 0,3×0,3, 0,5×0,5 *см*;

в) по средней линии от ключицы к соску—узел размером 1,5×1 *см*.

15 сентября больной произведена *биопсия*: иссечен один из узлов, размером 0,75 × 0,5 *см*. Патогистологический диагноз проф. Я. Л. Рапопорта: *папиллярная аденокарцинома* (рис. 76).

Инъекции препарата начаты больной 5 сентября 1947 г.

Инъекции препарата и течение болезни

Инъекции производились внутримышечно, в ягодичную область один раз в сутки препаратом *второй* модификации. Дозы препарата были следующие:

1 — 500 единиц	— 5 IX 1947 г.
2—17 — по 800 единиц	— 6 IX — 26 IX 1947 г.
18—32 — по 1000—2000 единиц	— 27 IX — 14 X 1947 г.
33—155—по 1000—2500 »	— 15 X 1947 г. — 7 II 1948 г.

После 32 инъекций в верхне-внутреннем квадранте правой ареолы образовалась *киста* размером в 1 *см* в диаметре, при надавливании на нее из соска выделяется кровянистая жидкость. Кроме того, на месте одного из узелков стал прощупываться расплывчатой формы участок, типа фиброзно-кистозной мастопатии, чувствительный при пальпации. По краю большой грудной мышцы, также на участке, где ранее находился четко определяемый пакет плотных узлов, образовался участок паренхимы железы, величиной 2×1,5 *см* без четких границ, расплывчатый, обладающий некоторой дольчатостью.

После 65 инъекций кистозное образование в верхне-внутреннем квадранте ареолы уменьшилось в размере до 0,75 *см* в диаметре. В области большой грудной мышцы, кроме образовавшейся ранее кисты, появился плотный узелок размером 0,5 *см* в диаметре.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Лимфоузлы ранее определявшиеся в правой подмышечной области, имевшие размер 1,5×1 и 0,75×0,75 *см*, исчезли.

После 101 инъекции 16 января больной произведена операция *частичного иссечения паренхимы правой грудной железы* размером 5×5 *см* вместе с кистозным образованием.

В результате гистологического исследования, произведенного профессором Я. Л. Рапопортом дано следующее заключение: «В биопсированном материале обнаружена картина кистозной мастопатии со склерозом и небольшой инфильтрацией круглоклеточными элементами соединительной ткани вокруг железистых ходов. Местами в железистых просветах обнаруживаются сосочковые разрастания с богато гиалинизированной стромой и большой инъекцией кровеносных сосудов. Разрастание это носит характер папиллярной аденомы без явных признаков злокачественности. Диагноз: *папиллярная аденома на фоне фиброзной мастопатии* (рис. 77).

8 февраля инъекции прекращены в связи с интеркуррентным инфекционным заболеванием. Всего от начала курса введено 157 300 единиц.

Клинический осмотр 22 марта 1948 г. показал отсутствие патологических изменений в правой грудной железе. Выделения из соска прекратились. Спустя три месяца в правой грудной железе, в верхне-наружном ее квадранте и по краю большой грудной мышцы стал прощупываться ряд плотных, округлых и овальных узелков, размером от 0,3 *см* до 1,5 *см* в диаметре.

С 29 июля начат повторный курс инъекций препарата. После 34 инъекций (98 500 единиц) 10 августа больной произведена радикальная операция удаления правой грудной железы с клетчаткой подключичной ямки, подмышечной впадины, с большой и малой грудной мышцы и апоневрозом.

Гистологическое исследование, произведенное проф. Я. Л. Рапопортом, показало следующую картину: «доставленный оперативный материал грудной железы овальной формы, размером 16×8 *см*. В центральной части, в районе соска ткань железы пронизана плотными рубцового вида тяжами, в которых обнаруживаются участки сотовидного строения с коллоидоподобным содержимым. При надавливании из резко расширенных трубок, пронизывающих фиброзную ткань, выделяется бурая масса.

При гистологическом исследовании обнаружена смешанная картина фиброаденомы и фиброзно-кистозной мастопатии с обильным развитием гиалинизированной рубцовой ткани. В значительной части железистых узелков обнаруживается картина атрофии железистой ткани и замещения ее молодой, богатой клетками фиброзной тканью» (рис. 78а, 78б).

Осмотр 20 августа 1949 г. показал отсутствие признаков рецидива. Таким образом, в процессе инъекций у больной Г. постепенно исчезли 24 узелковых образования. Грудная железа приобрела нормальный характер.

Спустя 3 месяца по окончании инъекций, в перерыве между двумя курсами появились новые узелковые образования, по поводу которых больная была радикально оперирована. Гистологическое исследование, произведенное как и ранее проф. Я. Л. Рапопортом, на этот раз показало картину фиброаденомы и фиброзной мастопатии. Тогда проф. Я. Л. Рапопорт подверг первый препарат повторному исследованию и в результате отменил свой первоначальный диагноз «папиллярной аденокарциномы» и заменил его новым диагнозом «папиллярной аденомы».

Таким образом, если считаться с первоначальным диагнозом, то у больной Г. инъекции препарата вызвали обратное развитие новообразования, которое и клинически и гистологически диагносцировалось как злокачественное. Если же принять второе заключение, то исчезла опухоль, которая имела клинические признаки рака, а гистологически — строение папиллярной аденомы. Но и в этом случае факт исчезновения опухоли под влиянием биологического препарата представляет значительный интерес, в связи с тем, что такого рода опухоли можно трактовать как предрак. Если мы обратимся к клиническому опыту, то вот что по этому поводу мы находим в труде Л. М. Ратнера: «...Папилломы грудной железы потенциально так же злокачественны, как и папилломы других органов: пищеварительного тракта, мочевого пузыря, яичников и т. д.». «Многочисленные наблюдения подтверждают возможность перехода папилломы грудной железы в рак. Описано много случаев, когда после упорного выделения секрета из грудной железы развивался рак».

«...При гистологическом исследовании папиллом или поликистозных мастопатий, удаленных в связи с выделениями из соска мы очень часто встречаем картины, которые в настоящее время окончательно признаны морфологическим выражением предракового состояния. Сюда мы относим клеточный полиморфизм, неравномерную окраску ядер, появление атипичных форм деления ядра, многослойность эпителия, эпителиальные разрастания и прорастания, атипичные сосочковые выросты, потерю базальной мембраны».

«...Отвергая ультрарадикальный образ действий при кровоточащей и секернирующей грудной железе, мы одновременно осуждаем и противоположную ультраконсервативную тактику выжидания и наблюдения Такая тактика противоречит нашим стремлениям к раннему выявлению и к быстрой ликвидации прекарциноматозов. В грудной железе, как и в мочевом пузыре, как и в желудке не всегда можно решить, имеем ли мы дело с папилломой, или уже с папиллярным раком».

Конкретно анализируя заболевание больной Г., мы лишены, таким образом, возможности классифицировать его как по клинической картине, так и по морфологическим признакам как доброкачественную опухоль. В лучшем случае она должна быть отнесена к предраковым быстрорастущим опухолям.

* *
*

В аспекте проблемы обратного развития предраковых поражений полости рта следует остановиться на лейкоплакии языка. Нужно указать, что среди наших немногочисленных наблюдений мы могли наблюдать у одних больных весьма высокую чувствительность к шизотрипанному препарату, у других—либо слабую, либо отсутствие реакции на его введение.

Наблюдение 27

Больная О., 44 года. Клинический диагноз — *лейкокератоз языка*. Гистологический — *паракератоз*.

В январе 1947 г. в связи с ангиной, больная осматривала горло и обнаружила на языке белого цвета участок, размером в копеечную монету. После лечения мазями в течение месяца пятно исчезло.

Спустя 3 месяца больная вновь обнаружила на прежнем месте такого же характера пораженный участок. Лечение мазями и марганцево-кислым калием на протяжении девяти месяцев эффекта не принесло. В связи с этим 4 марта больная обратилась в клинику биотерапии.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Симптомы болезни при поступлении в клинику 4 марта 1948 г.

На верхней поверхности языка, по средней линии—участок поражения размером длиной в 1,5 *см*, шириной в верхней трети 0,5 *см*, в нижних двух третях—1 *см*, неправильно овальной формы, белого цвета, шероховатый при ощупывании, углублен на 0,1—0,2 *см*, отделен от нормальной слизи демаркационной линией красного цвета, шириной в 0,1 *см*. Лимфатические железы не прощупываются (рис. 79).

11 марта больной произведена биопсия, для чего иссечена половина пораженного участка.

Гистологическое исследование обнаружило атипические разрастания покровного эпителия с утолщением его и явлениями паракератоза.

С 12 марта больной начат курс инъекций препарата.

Инъекции препарата и течение болезни

Инъекции производились внутримышечно, один раз в сутки, препаратом второй модификации. Дозы препарата были следующие:

Инъекция	Дата	Доза
1— 5-я	12 III — 20 III	200—600 единиц
6—10-я	22—26 III	600—1000 »
11—20-я	27 III — 12 IV	1000—2000 »

После 20 инъекций, 16 800 единиц препарата, лейкоплакическое поражение исчезло. На его месте образовался участок, покрытый нормальным эпителием.

Последующее наблюдение позволило установить на протяжении 14 месяцев удовлетворительное состояние больной.

Спустя 14 месяцев вновь на поверхности языка появился участок лейкоплакии. Повторный курс инъекций препарата снова привел к исчезновению его, после чего у больной констатировано выздоровление.

Таким образом, лейкоплакия языка у больной О., носившая длительный и упорный характер, не поддававшаяся воздействию обычно применяемых лечебных мероприятий, под влиянием инъекций шизотрипанного препарата исчезла (рис. 80).

* * *

Итак, мы видели, что наряду с типичными злокачественными новообразованиями, биологическим препаратом удается вызвать процесс обратного развития в различных поражениях, природа которых в настоящее время признается предраковой.

Возможно, что такая квалификация патологического процесса будет существовать только до тех пор, пока не откроется истинная причина рака. Ибо термин «предраковое состояние» на уровне наших современных знаний не содержит ничего иного, кроме печального обещания, что такой больной может впоследствии перейти в категорию пораженных злокачественным процессом.

Анализ клинических наблюдений, произведенных в процессе биотерапии этих заболеваний, дает некоторый материал для суждения по вопросу о патогенезе, как этих заболеваний, так и о патогенезе ракового процесса. Возникает вопрос, не являются ли подобного рода состояния уже *начальной стадией ракового* процесса? Основанием к такой постановке вопроса являются следующие факты:

1. Эти поражения претерпевают *тот же процесс обратного развития* под влиянием тех же микробных факторов, которые вызывают обратное развитие раковой опухоли.

2. Механизм обратного развития «предракового» поражения тот же, что и механизм разрушения ракового поражения.

3. Гистологическое исследование раковой опухоли на различных этапах ее обратного развития, вызванного микробным фактором, показывает, что в процессе регрессии могут возникать и возникают состояния, гистологически *неотличимые* от тех, которые классифицируются как состояния «*предраковые*». Получается представление, что раковый процесс в своем формировании проходит через гамму патологических состояний как в начале своего развития, так в своем угасании. Причем и начальные стадии, и стадии его обратного развития не содержат элементов, прямым образом указывающих на его злокачественную природу. Не застаем ли мы эти элементы уже тогда, когда заболевание *прошло* стадию первоначального формирования и перешло в следующий этап морфологически выраженного поражения? Вот наиболее ответственный вопрос во всей проблеме активного лечения рака. Не есть ли «предраковое» поражение та стадия рака, в которой терапевтическое воздействие является наиболее эффективным? *Не в этой ли стадии рак наиболее доступен биотерапевтическому воздействию?*

Эти вопросы возникают не от безнадежности применения биотерапии в последующих стадиях ракового процесса. Нет. Применение активного лечения, как мы видели, эффективно и в состоянии развитогоракового поражения и в состоянии далеко зашедшего процесса. Но постановка вопроса *о своевременности* лечения есть законное требование эффективности. Описанные наблюдения являются объективным основанием к такой постановке вопроса, так как они показывают, что не все, а только *некоторые* случаи аденофибром, *некоторые* случаи лейкоплакии чувствительны к шизотрипанному препарату. Следовательно, категория так называемых «предраковых» заболеваний не однородна даже в группе морфологически однотипных поражений.

Эти же наблюдения заставляют задуматься над патогенезом ракового поражения в аспекте его связи с «предраковым» состоянием. Именно это состояние более чем все другие с убедительностью говорит о том, что организм человека ведет *активную борьбу* с факторами злокачественного роста, борьбу, не преодолев которую, раковое заболевание не получит своего дальнейшего развития. Не потому ли *только часть* предраковых состояний впоследствии дает картину ракового поражения? Если стать на эти позиции, то эффективность лечения рака значительно возрастет. И это будет не *профилактика* рака, а *терапия* рака, и притом *своевременная*.

ВРЕМЕННАЯ РЕГРЕССИЯ И ПРОБЛЕМА РЕФРАКТЕРНОСТИ

Наряду с наблюдениями, где канцеролитическая реакция, вызванная шизотрипанным препаратом, приводила к стойкой регрессии опухоли с длительным клиническим эффектом, в ряде случаев наблюдался лишь временный эффект, вслед за которым наступала фаза рефрактерности. Введение препарата более не вызывало канцеролитической реакции, болезнь вновь принимала прежнее течение, поражение прогрессировало и больной переходил в категорию не поддающихся биотерапевтическому лечению. В некоторых случаях при введении шизотрипанного

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

препарата было констатировано отсутствие канцеролитической реакции уже с начала курса, хотя поражение по своему гистогенезу, локализации и другим признакам являлось идентичным с теми, которые на шизотрипанный препарат закономерно реагировали регрессией. Однако подобные случаи были относительно редки.

В настоящей главе мы описываем разного рода проявления рефрактерной реакции в группе тех больных, злокачественные поражения которых относились к категории чувствительных к шизотрипанному фактору.

Наблюдение 28

Больная П-о, 52 года. Клинический диагноз: *рецидив рака* после радикальной операции левой грудной железы. Гистологический диагноз: *«рецидив ракового заболевания»* (Давыдовский И. В.), *«тубулярно-железистая форма рака»* (проф. Талалаев В. Т.).

В июне 1945 г. в Онкологическом институте больной П. была произведена ампутация левой грудной железы по поводу рака. До февраля месяца проводился курс профилактической рентгенотерапии. В декабре 1945 г. был замечен небольшой внутрикожный узел, на расстоянии 4 *см* от операционного рубца. По совету лечащего врача было сделано 7 сеансов рентгенотерапии по методу Мале. После 7-го сеанса в области операционного рубца и в некотором расстоянии от него появилось большое количество плотных внутрикожных узлов. Затем больная приняла еще 13 сеансов рентгенотерапии и затем лечение было закончено.

25 июня 1946 г. П. была помещена в больницу в крайне тяжелом состоянии по поводу метастазов рака.

В связи с характером злокачественного поражения и хирургическое лечение и лучевая терапия, сослужив свою службу, далее отказали: повторная операция была уже невозможна, а лучевая терапия привела к обширным очагам и высыпанию новых раковых узлов. Кожа грудной клетки на месте ранее удаленной грудной железы и в соседних участках была усеяна множеством раковых узлов, сорок восемь из них поддавались счету, остальные же не могли быть сочтены. Пораженная кожа была плотно спаяна с подлежащими тканями, изъязвлена в области рубца, отечна, багрово-синей окраски. Регионарный плотный лимфатический узел был мало подвижен. Больная полностью потеряла трудоспособность, требовала постельного режима и в этом состоянии была стационирована.

С момента госпитализации больная П. оставалась под наблюдением 2½ года, в течение которых лечилась шизотрипанным препаратом.

Первый курс инъекций и течение болезни

Первый курс инъекций продолжался 6 месяцев с 25 июня по 25 декабря 1946 г. Препарат вводился внутримышечно один раз в день. В течение первого месяца было сделано 12 инъекций (1 800 единиц), в течение следующих 5 месяцев—100 инъекций (40 400 единиц). Следовательно, П. принимала инъекции лишь с относительной регулярностью: на протяжении первого шестимесячного курса 68 дней больная оставалась без лечения.

В процессе инъекции были констатированы следующие явления. 1. Часть плотных канкрозных узлов исчезла; остальные уменьшились в размере, сделались более плоскими и мягкими. Явления регрессии были подтверждены гистологически (стр. 160). 2. Периодически, после введения некоторых серий препарата, отмечалось повышение температуры до 38—39—40°, сопровождавшейся ознобом, головными болями, чувством общей разбитости, резким ослаблением. 3. Через несколько часов после инъекции у больной появлялся интенсивный зуд в области операционного рубца и канкрозных узлов, набухание и покраснение их. 4. Вес больной увеличился на 4½ *кг*. Кровь: РОЭ — 31 *мм/час* в начале амбулаторного лечения, 21 *мм/час*—25 XII 1946 г. Гемоглобин: 28.VIII—55%, 25 XII—60%, эритроциты: 28 VIII—3 920 000, 25 XII—4 660 000.

С 25 XII в лечении больной был сделан перерыв до 31 января 1947 г. Во время перерыва у больной наступило ухудшение: появилось несколько новых узелков, канкрозная природа которых была подтверждена гистологически. Больной был начат второй курс инъекций препарата.

Второй курс инъекций и течение болезни

Второй курс был начат 31 января 1947 г., причем дозы были увеличены от 1 до 3 тысяч единиц. Инъекции производились ежедневно, кроме праздничных дней.

Так же как и ранее, у больной нередко после инъекций на несколько часов повышалась температура до 37,5—38—39°С, иногда с ознобами. После некоторых инъекций, в месте поражения, в рубце появлялись зуд, жжение и болезненность.

Спустя 2 месяца от начала второго курса часть узелков стала более плоской, часть исчезла, часть заметно уменьшилась в размере и стала мягче. Наряду с этим появились новые узелки, которые в последующий период то исчезали, то появлялись вновь.

С 10 апреля дозы были увеличены до 2000—4000 единиц на инъекцию. Спустя 4 месяца от начала второго курса, когда больная приняла 131 инъекцию, 196 860 единиц, при осмотре 4 июня 1947 г. установлено: *на всем участке, начиная от 4 ребра и выше, кожа мягкая, подвижная. Все бывшие здесь узлы исчезли полностью.* Узелок, расположенный по передней аксиллярной линии, теперь с трудом прощупывается. Три нижних узла *без изменений*, четвертый нижний узел стал более плоским. Лимфоузлы в надключичных и подмышечных областях не пальпируются.

В следующие 7 дней больная получала по 3000 единиц ежедневно. Через 8 дней, 12 июня при осмотре констатировано дальнейшее уплощение и уменьшение узелков.

Спустя 5 месяцев от начала второго курса, когда было сделано 155 инъекций, введено 245 800 единиц, 3/VII установлено: *на всем участке левой половины грудной клетки и выше узлов не определяется.* На месте бывших ранее узлов при внимательном осмотре можно увидеть еле заметную пигментацию. *Три узелка* внизу — *без заметных изменений.* Лимфоузлы нигде не определяются. Рентгеноскопия грудной клетки показала отсутствие патологических элементов в легких и сердце. Больная прибавила в весе 3 *кг*.

В течение июля и августа больная получала по 2000 единиц ежедневно, кроме праздничных дней. Состояние оставалось без перемен.

14 августа 1947 г. констатировано: *на всем участке выше 4 ребра кожа подвижная, мягкая. По подмышечной линии узелки без перемен.* Лимфоузлы нигде не определяются.

Спустя месяц, 10 сентября, при осмотре больной установлено ухудшение — образование новых узелков по грудной и левой подмышечной линии. Спустя еще 20 дней, в области рубца появились новые группы опухолевых узелков в 0,1—0,3 *см* в диаметре каждый. К этому времени (29 IX 1947 г.) больная приняла от начала второго курса 223 инъекции — 375 600 единиц.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Начиная с этого момента, болезнь стала прогрессировать. Стали появляться все новые и новые высыпания узелков.

Ухудшение болезни началось в процессе инъекций, которые производились, как и ранее, внутримышечно, ежедневно, с некоторыми пропусками, но не более длительными, чем прежде. Так, в августе было пропущено 7 дней, в сентябре — 6, в октябре — 5, в ноябре — 8. Дальнейшие инъекции оставались безрезультатными. Больная жила еще год. Состояние ее постепенно ухудшалось. В легких образовался метастаз. П. погибла в декабре 1948 г., через 2½ года после того, как начала лечение шизотрипанным препаратом.

В наблюдении над больной П. было установлено следующее:

1. Регрессия злокачественного новообразования, вызванная инъекциями препарата, носила *временный* характер. Но из 48 узлов при этом исчезло 43. Послеоперационный рубец и окружающие его ткани, ранее плотные и спаянные, на значительном пространстве стали мягкими и подвижными. Гистологическое изучение очагов регрессии подтвердило клиническую картину обратного развития (см. часть V).

Регрессия имела место при безнадежном, инкурабильном состоянии и была сравнительно длительной. Она продолжалась 14 месяцев и была столь значительной, что больная фактически вернулась к жизни: она выписалась из клиники. Ее работоспособность полностью восстановилась. Вес увеличился на 4 *кг*, гемоглобин возрос до 70% вместо прежних 55%. Клинический осмотр, рентгенологическое исследование не обнаруживали поражения внутренних органов.

2. Процесс обратного развития раковой опухоли у больной П. был исключительно обусловлен введением шизотрипанного препарата. Эта обусловленность выразилась в том, что период инъекций в первом курсе сопровождался регрессией, перерыв в инъекциях — ростом новых раковых узлов, период инъекций второго курса — вновь регрессией.

Весь процесс обратного развития опухоли, наблюдавшийся у П., дает полное основание отнести злокачественное поражение больной к категории чувствительных к шизотрипанному антибластомному фактору. А если это так, то прекращение регрессии в процессе инъекций, безрезультатность дальнейшего применения препарата заставляют сделать вывод о том, что состояние чувствительности сменилось состоянием рефрактерности. Причины, породившие такую смену, остаются неясными. Вопрос должен идти о значении качества препарата, о реакции опухолевых клеток, о состоянии организма. Прежде чем перейти к рассмотрению этих вопросов, остановимся на некоторых других наблюдениях, где проявлялась рефрактерная реакция.

Наблюдения 29 и 30

Больная С., 51 год. Клинический диагноз: *рак правой молочной железы* II стадии. Гистологический: — *метастаз аденокарциномы* (для биопсии взят один лимфоузел из подмышечной впадины).

Весной 1946 г. больная случайно обнаружила в правой грудной железе уплотнение, величиной с горошину, подвижное, безболезненное. В течение следующих двух месяцев опухоль увеличилась приблизительно вдвое. Спустя еще 2 месяца, в июне 1946 г. больная обнаружила такую же опухоль в правой подмышечной впадине. В связи с этим она обратилась в Центральный онкологический институт, где был поставлен диагноз *рака* и предложена операция, от которой она отказалась.

При поступлении в клинику для лечения шизотрипанным препаратом, 1 августа 1946 г., при осмотре установлено следующее: в правой

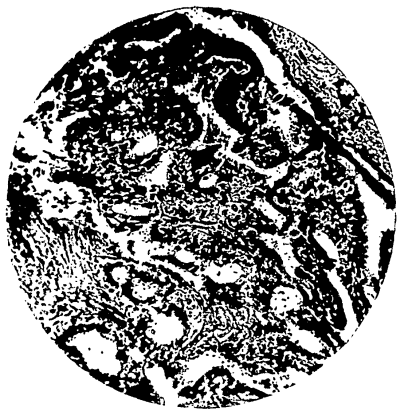


Фото 76. Больная Г. Наблюдение 26. Клинический диагноз: рак правой грудной железы II стадии. Гистологический диагноз: папиллярная аденокарцинома, при пересмотре — папиллярная аденома.

15.IX 47 г. Гистологическое строение одного из 24 узлов, пронизывающих грудную железу, перед началом курса инъекций препарата. В грубой соединительнотканной основе неравномерной величины и формы — полости, выполненные сосочковыми разрастаниями, чрезвычайно полиморфными, покрытые цилиндрическим эпителием. Диагноз: папиллярная аденокарцинома, при вторичном анализе тех же препаратов — папиллярная аденома

Больная приняла 155 инъекций препарата на протяжении 5 месяцев (157300 единиц) Подверглись обратному развитию и исчезли в процессе лечения 24 узла, выросшие в грудной железе за последние полтора года, и два плотных лимфоузла в правой подмышечной впадине

Фото 77. Больная Г 16.I 48 г Гистологическое строение опухоли во время лечения (101 инъекция). Картина кистозной мастопатии со склерозом и небольшой инфильтрацией круглоклеточными элементами соединительной ткани вокруг железистых ходов. Местами в железистых просветах обнаруживаются сосочковые разрастания с богатой гиалинизированной стромой и большой инъекцией кровеносных сосудов: папиллярная аденома на фоне фиброзной мастопатии

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

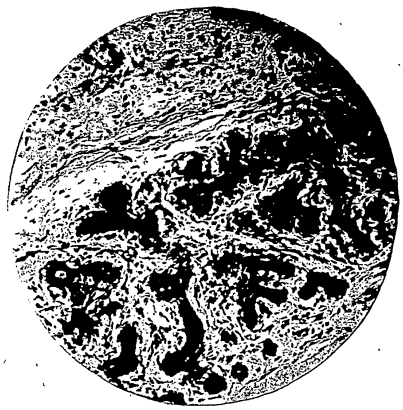


Фото 78а, б. Больная Г. Гистологическое строение уплотнения, появившегося вторично через 3 месяца после окончания первого курса инъекций Смешанная картина фибро-аденомы и фиброзно-кистозной мастопатии с обильным развитием гиалинизированной рубцовой ткани. В значительной части железистых узелков обнаруживается картина атрофии железистой ткани и замещения ее молодой богатой клетками фиброзной тканью (10.VIII.48 г.)

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Фото 79 Больная О. Наблюдение 27. Клинический диагноз: лейкокератоз языка. Гистологический диагноз паракератоз Перед началом инъекций препарата На верхней поверхности языка по средней линии — участок поражения размером в 1,5 *см* неправильно овальной формы, белого цвета, шероховатый, углубленный на 0,1—2 *см*, отделен от нормальной слизистой демаркационной линией, красного цвета, шириной в 0,1 *см*

Фото 80 Больная О. После 20-дневного курса внутримышечных инъекций препарата (16800 единиц). Поражение паракератозом исчезло На его месте образовался участок, покрытый нормальным эпителием

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

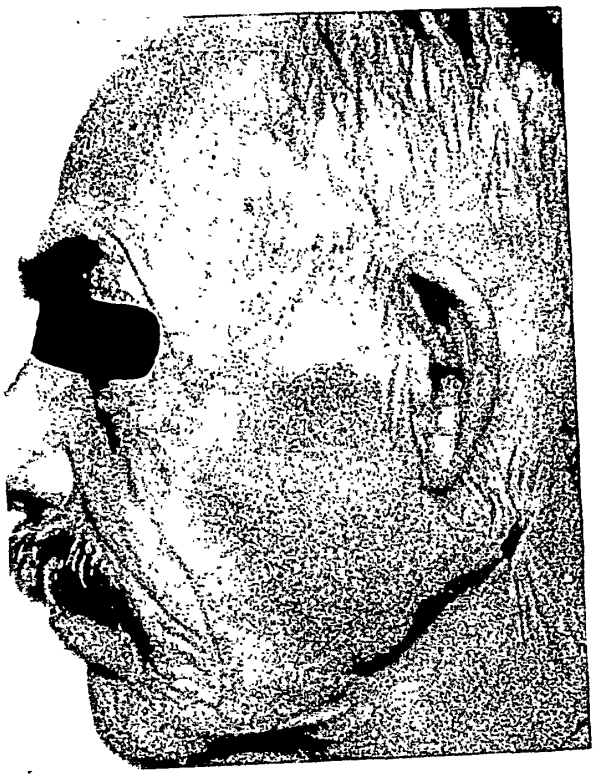


Фото 81 Больной М 67 лет Базально-клеточный рак кожи шеи. Опухоль перед началом лечения Размер опухоли 2,5×2 *см* В центре—язва, покрытая струпом на площади 1,5×0,5×0,3 *см*

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Фото 82 Участок мультиформного рака больной Ш. до лечения

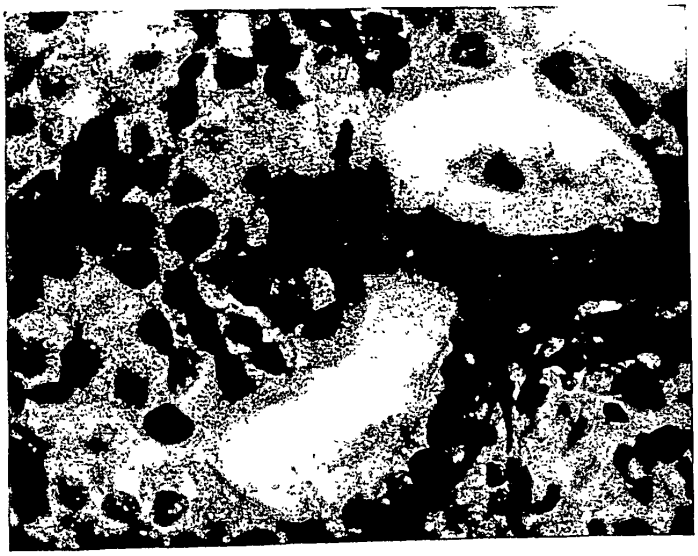


Фото 83 Участок той же опухоли, при большом увеличении

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Фото 84. Опухоль больной Ш. после лечения шизотрипанным препаратом, видны обширные поля опустошения злокачественной ткани, малое увеличение

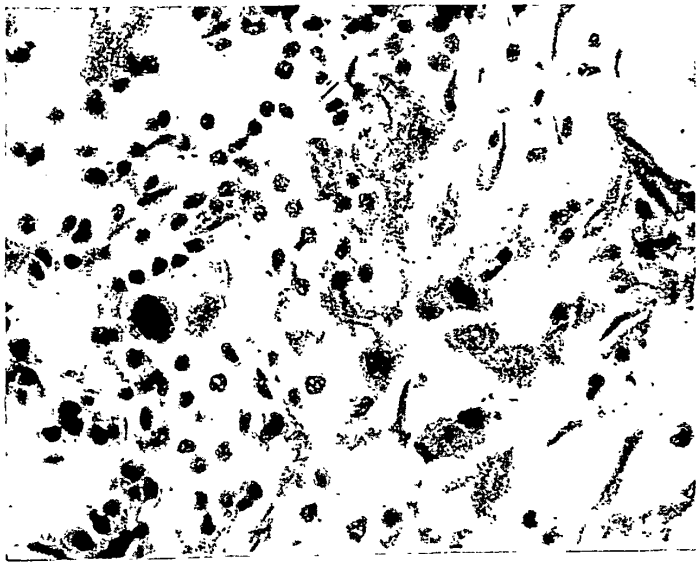


Фото 85 Та же опухоль после лечения шизотрипанным препаратом Видны атрофирующиеся раковые клетки среди лимфоцитарного инфильтрата; большое увеличение

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

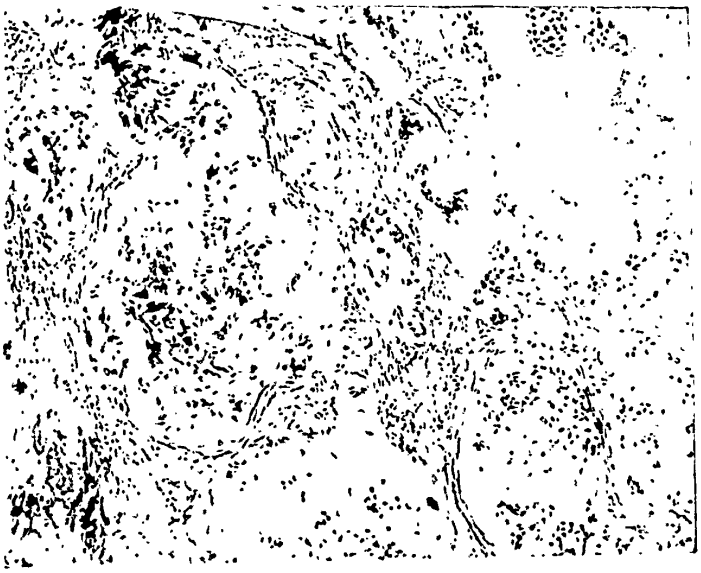


Фото 86 Опухоль больной Ш. после лечения. Видны ячейки раковой ткани с атрофирующимися раковыми клетками, малое увеличение

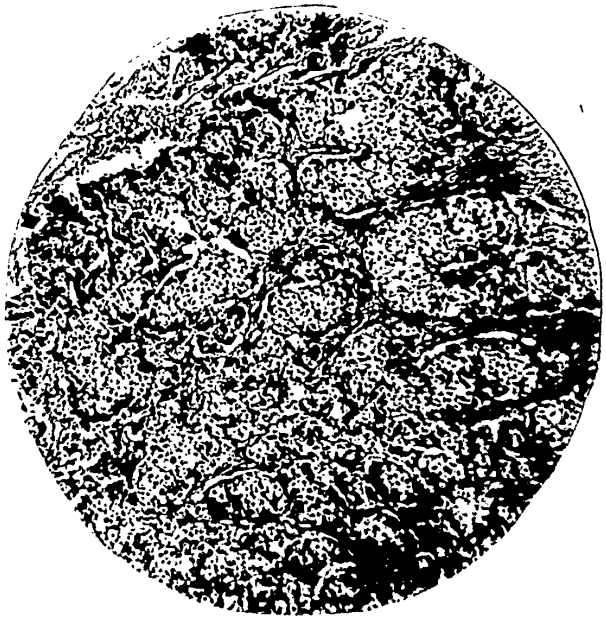


Фото 87. Участок опухоли больной Г до лечения Картина солидного рака Полиморфные ячейки раковых клеток заложены в слабо развитой волокнистой строме

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

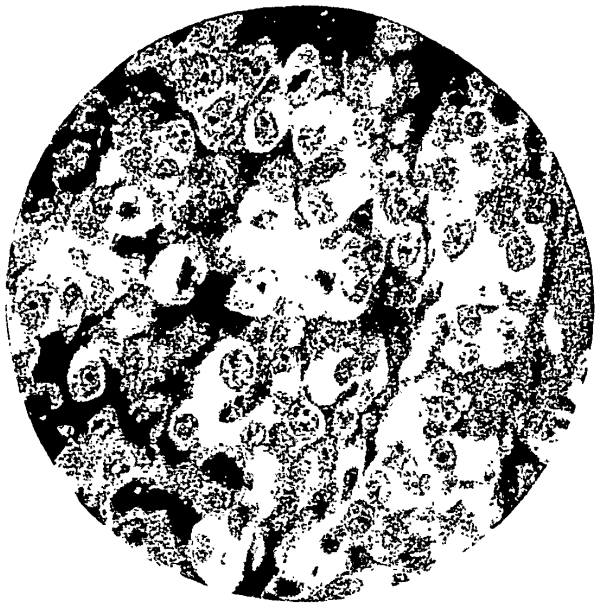


Фото 88. Участок опухоли больной Г до лечения В опухоли много митозов, большое увеличение

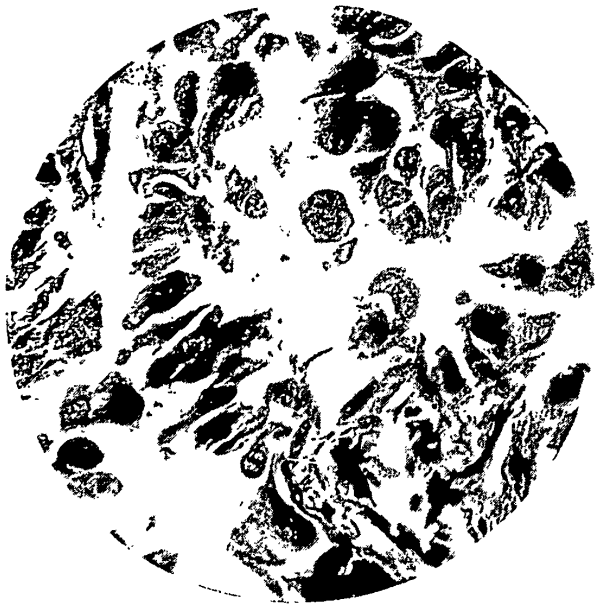


Фото 89. Опухоль больной Г после лечения Обращает на себя внимание изменение формы раковых клеток, многие вытянуты — мезенхимопластика раковых клеток; ×600

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

грудной железе при поднятии правой руки до горизонтальной линии в области нижне-наружного квадранта ясно обозначается глубокое втяжение кожи в виде продольно расположенной складки. При ощупывании в этом участке определяется опухоль размером 2×2 *см*, мелко-бугристая, плотная, подвижная по отношению к коже, за исключением того участка, на котором образуется втяжение при поднятой руке.

В правой подмышечной впадине — два плотных лимфатических узла. Один из узлов иссечен для гистологического исследования. Заключение: «метастаз аденокарциномы».

С 7 августа 1946 г. начаты инъекции препарата. В течение первого года наблюдения больная С. приняла два курса инъекций с интервалом в 40 дней.

Первый курс продолжался с 7/VIII по 20/XII 1946 г. В течение $4^1/_2$ месяцев была сделана 121 инъекция.

Препарат вводился внутримышечно один раз в сутки, в дозах, приводимых в таблице:

Инъекции	Доза в единицах	Дата
1— 2	по 50	7—8 VIII 1946 г.
3— 47	» 100—300	9 VIII — 22 IX 1946 г.
48— 71	» 400—500	23 IX — 16 X 1946 г
72— 93	» 600	17 X — 11 XI 1946 г.
94—121	» 500—700	12 XI — 20 XII 1946 г.

После 47 инъекций опухоль стала менее выпуклой, размером 2×1,8 *см*, несколько болезненной при ощупывании; после 71 инъекции (23 000 единиц) — более плоской и уменьшилась в размере до 1,75×1,5 *см*. Поверхность стала более гладкой.

После 93 инъекций (35 400 единиц) опухоль стала эластичной, уплощенной.

После 121 инъекции (50 750 единиц) опухоль имела размер 1,5 × 1,7 *см*, гладкую, плоскую поверхность, была подвижной. Лимфатический узел в правой подмышечной впадине *не прощупывался*.

20 XII 1946 г. инъекции были закончены.

В результате *первого* курса у больной С. произошли следующие изменения:

1. Опухоль, ранее имевшая размер 2×2 *см*, в процессе инъекций уменьшилась до размера 1,7×1,5 *см*. Поверхность ее стала гладкой и более плоской.

2. Плотный лимфоузел в правой подмышечной впадине *исчез*.

По прошествии 1 месяца и 10 дней, в течение которых инъекции не производились, 29 января 1947 г. был произведен клинический осмотр. За 40 дней, пока больная оставалась без лечения, новообразование приняло плотную, хрящевую консистенцию, увеличилось в размере до 2×1 25 *см*, стало спаянным с кожей, поверхность стала бугристой.

С 5 февраля 1947 г. был начат *второй* курс инъекций препарата, в больших против прежнего дозах:

Инъекции	Доза в единицах	Дата
1— 15	по 500— 900	5 II — 6 III 1947 г.
16— 30	» 1000—3000	7 III — 4 IV 1947 г
31— 58	» 2000—3000	5 IV — 14 V 1947 г.
59—107	» 4000—5000	15 V — 8 VII 1947 г

После 30 инъекций (39 600 единиц) опухоль уменьшилась в размере до 1,4×1.0 *см*.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

После 107 инъекций состояние опухоли — без изменений. Размер по-прежнему 1,4×1,0 *см*, форма овальная, консистенция — плотная. Опухоль подвижна по отношению к глубже лежащим тканям, за исключением одного участка, где она, как и прежде, спаяна с кожей. Лимфатические железы не прощупываются. От операции больная вновь отказалась.

8 июля окончен *второй* курс инъекций препарата.

В результате *второго* курса произошли следующие изменения.

1. Опухоль, которая во время перерыва между первым и вторым курсом, выросла до размера 2 × 1,25 *см*, на протяжении *второго* курса инъекций *вновь уменьшилась* до размера 1,4 × 1 *см*.

2. Уменьшившись в своем размере, опухоль *стабилизировалась* и продление курса еще на *три* месяца не повлекло за собой ее дальнейшего уменьшения.

Так закончился первый год наблюдения.

Начиная с этого времени С., живущая в другом городе, принимает инъекции нерегулярно, перерывы становятся частыми, длительными, курсы инъекций короткими, больная подолгу остается без лечения, категорически отказываясь от операции. Две трети времени в течение второго года наблюдения занимают перерывы и только треть — инъекции. Вот их распределение во времени и течение при этом болезни.

8 VII—8 X 1947 г.—перерыв 3 месяца. В первые два месяца опухоль сохраняет свои прежние размеры, но затем увеличивается до 2×1,75 *см*. В остальном признаки остаются прежними.

С 8 X по 2 XII 1947 г. — 46 инъекций от 1 000 до 3 000 единиц на инъекцию, всего 81 000 единиц — и снова перерыв на 127 дней. Во время инъекций рост останавливается. В послеинъекционном периоде опухоль также остается без изменений более трех месяцев. Затем начинается рост. Размеры увеличиваются до 2×2 *см*. В одном из сегментов появляется шип более плотной консистенции, чем остальная часть опухоли. Больная вновь отказывается от операции.

С 24 III по 24 IV 1948 г — 31 инъекция — 48 000 единиц. Поражение остается без видимых изменений. Больная делает перерыв на 17 дней, по истечении которых клинический осмотр показывает прежние его размеры — 2×2 *см*, однако, изменения обнаруживаются в характере опухоли: появились участки в виде бугристых шипов хрящевой консистенции, интимно связанные с паренхимой железы. Больная вновь отказывается от операции.

С 11 V по 11 VI 1948 г. — 26 инъекций дозами от 500 до 5 000 единиц. Перерыв 18 дней. С 29 VI — 17 инъекций дозами от 2000 до 5000 единиц. Опухоль остается в прежнем состоянии. Больная делает новый перерыв и возвращается 2 августа. При пальпации определяется увеличение новообразования в направлении в толщу железы. От радикальной операции больная отказывается, но дает согласие на ограниченное иссечение опухоли. 21 августа 1948 г. производится иссечение опухоли вместе с окружающей жировой клетчаткой и паренхимой грудной железы размером 7×5 *см*. Гистологическое исследование показывает, что «бо́льшая часть удаленного участка состоит из жировой клетчатки, в которой заложена группа сливающихся, неправильных очертаний, мелких беловатых узелков общим диаметром около 2 *см*, имеющих строение аденокарциномы с обширными гнездами солидного рака». Больная принимает инъекции, начиная со 2 августа по февраль 1949 г. по-прежнему с перерывами, в сентябре — в течение 10 дней, в ноябре—15, в декабре — январе — 45 и совсем прекращает их в 1950 г.

После оперативного удаления опухоли на протяжении года признаков рецидива и метастазов не обнаруживается. Но затем появляется рецидив опухоли в грудной железе и метастаз в легком, от которого больная погибает.

Наблюдение над больной С., описание динамики изменений у нее опухоли и метастазов показывает, что в периоды, когда шизотрипанный препарат систематически поступал в организм — опухоль прекращала рост или уменьшалась в размере, в периоды, когда инъекции не производились, опухоль начинала то раньше, то несколько позднее расти.

Наблюдение также показывает возможность влиять на рост раковой опухоли тормозящим образом как в первичном, так и *в повторных* курсах инъекций: у больной С. периодически повторяющееся торможение продолжалось около 3 лет, пока она имела возможность применять шизотрипанный препарат.

В аспекте поставленного нами вопроса о рефрактерности, необходимо подчеркнуть, что у больной С. рефрактерная реакция, по нашему мнению, проявилась в период второго курса инъекций, когда опухоль, имевшая до того размер 2,0×1,25 *см* уменьшившись до 1,4×1 *см* на протяжении первых 30 инъекций, затем стабилизировалась в таком состоянии и не изменилась в дальнейшем ни в величине, ни в консистенции или подвижности на протяжении следующих трех месяцев инъекционного курса. Если позднее, в течение второго года в лечении больной был существенный дефект, заключавшийся в частых вынужденных перерывах между инъекциями, что несомненно весьма плохо отражалось на результатах, то в течение первого года ни в первом ни во втором курсах таких перерывов не было. Между тем, именно в период второго курса в течении болезни наблюдались как бы две разнородные реакции: первые 30 инъекций вызывали канцеролитическую реакцию и сопровождались канцеротерапевтическим эффектом, последующие же 77 инъекций оставались либо недейственными, либо, что более правильно, оказали *канцеростатическое* действие без последующей канцеролитической реакции, что выразилось в стабилизации состояния больной. Сопоставляя это наблюдение с наблюдением над больной П. (стр. 110), надо отметить, что в обоих этих случаях рефрактерная реакция возникла и появилась на смену прежней чувствительности. Однако существенная разница заключается в том, что у больной С. состояние рефрактерности было относительным, так как инъекции препарата *многократно приостанавливали рост* опухоли и подавляли общее развитие процесса, который прогрессировал в паузах между ними.

Следует вспомнить, что до начала инъекций у С. в течение 3—4 месяцев опухоль, имевшая размеры горошины, достигла величины 2×2 *см*, а в подмышечной области образовались метастазы, канкрозная природа которых была установлена гистологически. Следовательно, инъекции шизотрипанного препарата начали производиться больной в состоянии галопирующего злокачественного процесса, который затем в период лечения в прямой связи с ингибиторным действием препарата принял совершенно иной характер, как это явствует из описания.

Таким образом, рефрактерная реакция, может иметь разную степень и может проявляться либо в полной потере чувствительности к шизотрипанному препарату, либо в частичной и тогда наступает только *канцеростатический* эффект без последующей канцеролитической реакции, как это было у больной С.

Мы полагаем, что для анализа проблемы рефрактерности особое значение представляет одно из наших первых наблюдений над течением рака у больной Е-вой (наблюдение 30), обратившейся в клинику в мае

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

1946 г. Клинический осмотр показал следующее: в верхне-наружном квадранте левой грудной железы — опухоль плотной консистенции 6×7 *см*. В левой подмышечной впадине — несколько плотных увеличенных лимфоузлов. Один из них иссечен при биопсии для гистологического исследования. Заключение: метастаз аденокарциномы. *От операции больная категорически отказалась.* В том же месяце был начат курс внутримышечных инъекций шизотрипанного препарата.

После 80 инъекций (7000 единиц) при осмотре установлено: «на месте бывшей опухоли грудной железы — лишь некоторое уплотнение». Е-ва была выписана из клиники. Инъекции прекращены.

17 сентября 1946 г. больная вновь была стационирована, так как за время перерыва (около полутора месяцев) стала вновь прощупываться опухоль с грецкий орех величиной. Вновь были начаты инъекции.

После 62 инъекций (32 900 единиц) констатировано: *«опухоли как таковой не прощупывается. На месте бывшей опухоли тестообразной консистенции уплотнение, в толще которого несколько кистообразных шариков».* Больная прекратила инъекции на полтора месяца.

Во время перерыва вновь выросла опухоль и при осмотре 8 января 1947 г. ее размер был установлен в 2,5 *см* в диаметре. Консистенция стала плотной как хрящ. Больная возобновила инъекции. Однако эффекта более не наблюдалось. Опухоль постепенно увеличивалась, вновь стали прощупываться лимфоузлы, постепенно опухоль достигла того же размера, что и до лечения. Оперативное удаление осталось безрезультатным. В легких образовался метастаз. Больная скончалась от генерализованного процесса в мае 1949 г.

Это наблюдение имеет большое значение для понимания сложного процесса регрессии раковой опухоли под влиянием биологического препарата. С одной стороны у больной был достигнут в первом и втором курсах инъекций исключительно высокий эффект: аденокарцинома величиной 6×7 *см* с метастазами в результате инъекций более *не прощупывалась.* Нельзя не признать такую степень регрессии весьма высокой. Вместе с тем все дальнейшее течение убеждает нас в том, что при почти полном исчезновении опухоли, в грудной железе оставались полноценные злокачественные клетки и в перерыве между инъекциями дали начало новому формированию опухолевого узла и притом резистентного в отношении шизотрипанного фактора.

Таким образом, в этом случае клиническое наблюдение дает основание думать, что в контакте с шизотрипанным препаратом могут остаться жизнеспособными резистентные к нему клетки, в силу чего дальнейшие инъекции на развитие опухоли не оказывают эффекта.

Именно наблюдение над больной Е. породило мысль прибегать к удалению первичного очага у больных раком грудной железы в момент регрессии опухоли, вызванной шизотрипанным препаратом. Как мы видели ранее этот метод дал хорошие результаты.

Наблюдение 31

(В 1946 г. описано под № 11)

Больной М-ов, 55 лет. *Рак прямой кишки.* В мае 1946 г. больной М. почувствовал затруднение при дефекации и обнаружил в кале кровь. В течение следующих 10—15 дней явления нарастали. С первых дней июня прекратился самостоятельный стул.

В клинику поступил 8 VI 1946 г.

Исследование пальпацией. На задней стенке прямой кишки, в 5 *см* от анального отверстия, справа от средней линии, плотная бугристая,

распадающаяся опухоль. Стенка кишки вокруг опухоли инфильтрирована. Величину опухоли пальпацией точно установить не удается, ввиду невозможности достигнуть пальцем верхней границы опухоли. Видимая часть ее имеет размер приблизительно 3×3 *см*, 8 VI — биопсия. При гистологическом исследовании установлена аденокарцинома прямой кишки (заключение заслуженного деятеля науки проф. В. Т. Талалаева).

14 VI 1946 г. больному были начаты инъекции препарата. Инъекции производились один раз в сутки ежедневно внутримышечно в ягодичную область, бедро и в область спины поочередно.

Инъекции препарата и состояние опухоли

Дата	Инъекция	Доза в единицах
14 VI	1-я	20
15 VI	2-я	30
16 VI	3-я	40
17 VI	4-я	50
18 VI	5-я	60
19 VI	6-я	70
Всего 270 единиц.		

19 VI состояние опухоли: при пальпации установлено значительное уменьшение инфильтрата стенки кишечника. Язва имеет кратерообразное углубление, пропускающее кончик пальца. Видимая часть опухоли уменьшилась до размера 1×1 *см*, нависает со складкой слизистой. Появился самостоятельный стул; дефекация сильно затруднена. В кале — клочья слизистой.

Рентгенограмма. На снимке прямой кишки после наполнения ее контрастной массой с последующим опорожнением—дефект наполнения протяженностью в 4 *см* на расстоянии 5 *см* от анального отверстия.

Продолжение инъекций

Дата	Инъекция	Доза в единицах
20 VI	7-я	80
21 VI	8-я	90
22 VI — 27 VI	9-я—13-я	по 100
28 VI	14-я	120
29 VI — 30 VI	15-я—16-я	по 150
Всего		1300 единиц

30 VI дефекация менее затруднена, стул самостоятельный в течение последних дней.

Продолжение инъекций

1 VII—5 VII, 17-я — 21-я по 150, всего 2 110 единиц.

5 VII. Поверхность опухоли стала более гладкой (пальпация). Размер видимой опухоли остается 1×1 *см*.

Продолжение инъекций: 6 VII — 10 VII 22-я, — 26-я по 150, всего 2860 единиц.

10. VII. Кратерообразное углубление значительно уменьшилось. Опухоль стала более плоской. Инфильтрат стенки кишечника заметно мягче.

Продолжение инъекций: с 17 по 30 VII ежедневно по 150 единиц.

Всего в 47 инъекциях введено 6010 единиц.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

30 VII. При пальпаторном исследовании в кишечной стенке *не обнаруживается ни опухоли, ни инфильтрата*. На месте бывшей опухоли уплотнение размером менее 0,5 × 0,5 *см*, нависающее в виде складки. Общее самочувствие больного хорошее; стул все время самостоятельный.

Гематологические исследования. В течение курса инъекций препарата было произведено четырехкратное исследование крови: в день первой инъекции, затем после 6, 14 и 43-й инъекций.

При изучении красной крови отклонений от нормы не обнаружилось. Количество эритроцитов, уменьшившееся в начале болезни, затем восстановилось. Количество гемоглобина оставалось с некоторыми колебаниями примерно на одном и том же уровне.

Реакция оседания эритроцитов сохранялась почти на одном и том же уровне, оставаясь высокой.

Общее количество лейкоцитов в течение всего курса инъекций подвергалось незначительным колебаниям, проявляя тенденцию к снижению к концу лечения.

В цитограмме белой крови можно было отметить некоторую лимфомоноцитарную реакцию: после временного падения лимфоцитов на 6-й день инъецирования количество одноядерных элементов как лимфоцитов, так и моноцитов возросло, достигнув в общем 29,5% вместо ранее бывших 25%.

Полинуклеарная реакция оставалась без изменения.

Общее состояние больного

Больной поступил в клинику при отсутствии стула в течение 2 недель; общее клиническое состояние определялось клиницистами, как состояние средней тяжести. В течение первых двух недель после начала инъекций особых изменений в самочувствии не наступало. Временами появлялся самостоятельный стул, однако дефекация была болезненной, трудной, сопровождалась отделением слизистых комков, иногда с примесью крови Первый самостоятельный стул, более или менее безболезненный, появился после 17 инъекций и затем стал регулярным. По временам в каловых массах имелась примесь слизистых комков, то более, то менее обильно окрашенных кровью После трехнедельного курса инъекций клиницистами был отмечен перелом в общем состоянии больного, которое было определено как «вполне удовлетворительное» и, наконец, как «хорошее».

Вес после 6 инъекций был 50,1 *кг*, после 21 инъекции 50,2 *кг*, после 44 инъекции — 52,2 *кг*.

Кроме шизотрипанного препарата иным методам воздействия больной не подвергался.

В этот момент по независящим от нас обстоятельствам инъекции были прерваны, и больной М. уехал в провинцию, не закончив курса лечения. Мы получили возможность возобновить над ним наблюдения лишь спустя 3 месяца, когда по нашей инициативе он был снова вызван в Москву. Исследование показало, что за истекшие 3 месяца, пока больной оставался без лечения, опухоль снова выросла. Курс инъекций препарата был возобновлен. Рост опухоли приостановился.

Второй курс инъекций и течение болезни

Во втором курсе больной получал препарат внутримышечно и внутривенно. Инъекции были начаты с малых доз, затем постепенно увеличены до 1200 единиц. Курс продолжался с 29 IX 1946 г. по 20 I 1947 г.

Инъекция	Доза в единицах	Дата
1	5	29 IX 1946 г. внутримышечно
2	10	30 IX 1946 г. »

Ректоскопия: ректоскоп вошел на 10 *см* глубины. На передней поверхности прямой кишки имеется опухоль, величиной 5 × 5 *см*. Из опухоли взят кусочек на исследование.

Инъекция	Доза в единицах	Дата
3— 5	по 24 единицы	1— 3 X 1946 г. внутримышечно
6— 8	по 100 »	4— 6 X 1946 г. »
9—12	по 250 »	7—10 X 1946 г. »

После 10 инъекций осмотр проф. А. Н. Великорецкого: при исследовании пер-ректум на задней поверхности прямой кишки обнаружена овальной формы припухлость размером 6×4 *см* с дорожкой посредине.

Инъекция	Доза в единицах	Дата
13—14	по 500 единиц	11 X внутримышечно
15—23	по 350 »	12 X — 21 X внутримышечно

После 23 инъекций ректоскопия: на высоте 8 *см* на боковой стенке прямой кишки отмечается опухоль, свисающая в просвет кишки. На месте бывшей биопсии — неполная эпителизация. При осмотре пер-ректум пальцем — опухоль подвижная плотно-эластической консистенции.

Инъекция	Доза в единицах	Дата
24—25	по 500 единиц	22—23 X — внутримышечно
26—29	» 500 »	24—27 X — внутримышечно и внутривенно

После 29 инъекций ректоскопия: на задней боковой стенке прямой кишки на глубине 8—9 *см* отмечается грибовидное широкое выбухание на ножке без явлений распада, в настоящее время слегка кровоточащее.

Инъекции 30—34 по 500 единиц—28—31 X—внутримышечно и внутривенно.

После 34-й инъекции осмотр проф. А. Н. Великорецкого: на задней боковой стенке прямой кишки опухоль 4×3 *см* размером, менее плотной, чем раньше, консистенции. Правый нависающий край ее значительно мягче и меньше свисает. Левый еще плотный. В центре опухоли образовался кратер, пропускающий кончик пальца.

Инъекция	Доза в единицах	Дата
35	800 единиц	2 XI 1946 г внутримышечно
36—42	150 единиц	5—11 XI — внутримышечно
	+ 100 единиц	одновременно внутривенно

и по 250 единиц внутримышечно каждые 6 часов = 4 инъекции в сутки

43—51 по 1200 единиц 13—21 XI — в 4 приема.

22 XI осмотр А. Н. Великорецкого: размер опухоли такой же, как и при предыдущем осмотре. В кратерообразное углубление проходит один палец. Опухоль подвижная.

Инъекции	Доза	дата
52	750 единиц	22 XI
53—54	по 1200 »	23 и 24 XI
55—56	по 1200 »	25 и 26 XI из них 250 внутривенно.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

27 XI после 56 инъекций ректоскопия: на расстоянии 8 *см* от ануса опухоль с округлым краем. По сравнению с предыдущим исследованием уменьшилась папилломатозность опухоли. В центре опухоли участки распада и изъязвления представляют собою ровную поверхность серовато-того цвета. Края не покрыты. Кровоточивость опухоли меньше, чем при прошлом исследовании.

57—59 инъекции по 1000—1200 единиц 27—29.XI из них по 250 единиц внутривенно. Кал кровью *не окрашен*.

60—73 инъекции *так же* — 30.XI, 1—13.XII.

После 73 инъекций осмотр проф. А. Н. Великорецкого: объем и распространенность опухоли прежние. Края выстоят несколько более резко.

После 81 инъекции *ректоскопия*: изменений нет. Назначена операция.

ИНЪЕКЦИИ:

82, 83	по 1000—1200 единиц	24, 26 XII	из них 250 единиц внутривенно.
84, 85	Так же		1—2 I 1947 г.
86—92	по 500 единиц	внутримышечно	8—15 I 1947 г.
93—95	по 750 »	»	16—18 I 1947 г.
96	по 250 »	»	19 I
97	по 500 »	»	20 I

23.I.47 г. операция: ампутация recti, наложен anus preter—naturalis. Эфирный наркоз.

* * *

Курс инъекций шизотрипанного препарата был окончен *в предоперационном* периоде.

Дальнейшее наблюдение на протяжении 2 лет и 9 месяцев показало отсутствие признаков рецидива и метастазов.

Из истории болезни М. можно видеть, что второй курс инъекций препарата *изменил* развитие раковой опухоли М.; в процессе инъекций *второго* курса опухоль: а) уменьшилась в размере, в ней появился участок эпителизации, б) отдельные сегменты опухоли приобрели мягкую консистенцию. Однако курс инъекций препарата II модификации в дозах от 200 до 1200 единиц при внутримышечном введении на протяжении 3-х месяцев ежедневных впрыскиваний у больного М. не привел к полному разрушению опухоли, а оказал лишь канцеростатический эффект, хотя по гистогенезу, а также по первоначальной картине регрессии аденокарцинома прямой кишки должна быть отнесена к группе опухолей, чувствительных к шизотрипанному препарату. Следовательно, у больного М. во втором курсе мы должны констатировать наступление рефрактерной реакции, если, конечно, исключить дефекты методики лечения.

Наблюдение 32

Больной С.; клинический диагноз *рак нижней губы*. Гистологический — *плоскоклеточный ороговевающий рак*.

При поступлении в клинику 21 X 1948 г. на нижней губе опухоль с изъязвленной поверхностью, размером 2,2×1,7 *см;* в подчелюстной и подбородочной области — плотные лимфатические узлы.

30 X — биопсия: иссечена 1/4 часть опухоли. В тот же день начаты внутримышечные инъекции препарата один раз в сутки, в дозах для отдельных инъекций от 1000 до 3000 единиц. В процессе инъекций опухоль продолжает расти. После 17 инъекций (14 000 единиц) размер ее равен 2.6×1,5 *см,* после 70 инъекций (161 000 единиц)—3×1,7 *см.* Спустя 2 1/2 месяца после начала курса, пораженный участок губы иссечен и инъекции препарата продолжены в дозах 3 000 единиц на инъекцию.

Спустя месяц, в области рубца вновь появляется уплотнение, в связи с чем больного оперируют радикально. Цитологическое исследование оперированной опухоли показывает, что число митозов, ранее установленное на материале биопсии (5 на сто полей зрения) — осталось без изменения. Таким образом, клинически и цитологически нельзя было отметить ни канцеролитического, ни канцеростатического действия шизотрипанного препарата у больного С. Течение болезни в данном случае отличается той заметной особенностью, что, в то время как поражения идентичного гистогенеза и локализации у других больных обычно были чувствительны к шизотрипанному препарату, у больного С. и в начале и в последующем наблюдалась полная рефрактерность.

Какие факторы могут обусловить рефрактерную реакцию? Речь может идти о препарате, о реакции опухолевой ткани и о состоянии организма больного.

Вряд ли возможно объяснить явление рефрактерности потерей антибластомной активности препарата. Мы описываем далее дефекты наблюдения в этом аспекте (стр. 123). Действительно, в силу нашей неопытности, в тот период времени, больные получали то более, то менее активный препарат. Однако приходится признать, что в условиях применения такого же нестандартного препарата, при всех дефектах в методике лечения мы наблюдали у больной П. канцеротерапевтический эффект дважды и оба раза в значительной степени и перестали его наблюдать год спустя, при одной и той же методике изготовления препарата, хотя и далеко несовершенной, но одинаковой в течение тех 2 1/2 лет, которые получала препарат больная П.

У больной Е. регрессия была столь значительной, что опухоль размером 6×7 *см* не прощупывалась. Затем инъекции не оказывали эффекта.

У больной С. была констатирована значительная регрессия и в первом курсе и в начале второго, затем наступило канцеростатическое действие без последующей канцеролитической реакции. Это же относится к больному М., имевшему аденокарциному прямой кишки.

Таким образом, у нас нет основания отнести (во всяком случае полностью) за счет качества препарата безрезультатность его применения. Это обстоятельство заставляет думать, что в описанных наблюдениях мы видели у больных подлинную рефрактерную реакцию.

Однако, приняв такую точку зрения, мы лишены фактов, которые позволили бы нам уяснить механизм возникновения этой реакции — связана ли она с резистентностью самих злокачественных клеток, или обусловлена определенным физиологическим состоянием организма, развившемся в процессе болезни.

Трудно отдать предпочтение одной из этих гипотез без специальных исследований. Нельзя исключить, что в массе злокачественных клеток могут быть клетки с различной степенью чувствительности к шизотрипанному антибластомному фактору. В процессе инъекций в таком случае гибнут чувствительные и остаются резистентные клетки, которые затем дают начало новым резистентным поколениям. В этом случае рефрактерность обязана своеобразному процессу селекции, возникающему в клетках, находящихся под влиянием антибластомного фактора, подобно тому, как это мы наблюдаем в различных микробных популяциях, находящихся под влиянием антибиотиков. В таком случае если бы эта реак-

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

ция оказалась узко специфической, то путь к решению лежал бы в последовательном применении разных антибластомных препаратов.

Известное противоречие в изложенную гипотезу вносит тот факт, что повторные курсы инъекций шизотрипанного препарата, сделанные с интервалом одному и тому же больному, способны вызывать вновь и вновь канцеролитическую реакцию даже в тех случаях, если предшествующий курс был длительным — до нескольких месяцев. Мы наблюдали это у целого ряда больных. Мы отметили это и у тех больных, которые описаны в настоящей главе. Этот факт показывает, что злокачественные клетки, сохраняющие жизнеспособность при воздействии шизотрипанного фактора, не приобретают к нему иммунитета и не порождают резистентных поколений. Если это происходит, то при каких-то особых состояниях организма

Вторая гипотеза о том, что причина рефрактерности заключена в особом физиологическом состоянии организма, также имеет основания. Нет сомнения, что каждая форма ракового заболевания требует специального анализа тех патофизиологических факторов, которые накладывают свой отпечаток на особенности развития рака в каждом отдельном случае и на отдельные группы злокачественных поражений.

Наилучшей иллюстрацией влияния этих особенностей на развитие злокачественного процесса можно считать видовую резистентность в отношении гетеротрансплантации опухоли и возможность вызвать рост и развитие ее в организме, подвергнутом действию кортизона и облучения. Эта возможность вызвать рак в условиях нарушения одной из самых стойких форм сопротивляемости — видовой сопротивляемости — есть наилучшее и достоверное доказательство роли и значения физиологических факторов защиты организма в патогенезе рака. Этот феномен экспериментальной онкологии совершенно согласуется с тем, что устанавливает клиника, а именно, с индивидуально различной картиной развития раковых поражений одинаковой локализации и строения у лиц одинакового возраста, пола и доступных определению других признаков. Следовательно, начиная от видовой и кончая индивидуальной защитой организма, мы всюду и неизменно констатируем один и тот же закон зависимости развития рака от деятельности физиологических механизмов.

Мы могли заметить, что и процесс обратного развития, порождаемый антибластомным фактором, в наших наблюдениях — шизотрипанным препаратом, — подчиняясь совершенно четко определенным общим закономерностям, в то же время имеет варианты индивидуального и группового характера. Вопрос, разумеется, идет о категории поражений, по своей природе *чувствительных* к антибластомному фактору. Как прогрессивное развитие рака, так и регрессия опухоли совершаются в условиях *конкретного* влияния физиологических особенностей организма. Так, например, *канцеролитический* эффект можно наблюдать в различных стадиях болезни, однако *канцеротерапевтический* эффект достигается тем быстрее и полнее, чем менее интенсивны канкрозные поражения. Это во всяком случае, относится к обратному развитию, вызванному таким несовершенным препаратом, который применялся во всех, описанных в этом труде наблюдениях. Будущее покажет, в какой мере возможно игнорировать физиологический фон больного, применяя более активные препараты.

Возникает вопрос, как поступать в клинике при лечении больных, проявивших тот или иной тип рефрактерной реакции? Накопление опыта, разумеется, приведет к усовершенствованию биотерапевтического метода. Но и в настоящее время наш ограниченный опыт позволяет, помимо констатации, высказать некоторые, как нам кажется, рациональные положения.

В тех случаях, когда больной на введение препарата на протяжении первых 3—4 недель не реагирует регрессией, у него не наблюдается ни одного из ее клинических симптомов—ни канцеролитического, ни канцеростатического эффекта, подобно тому, как это описано у больного С. (наблюдение 32),—следует введение препарата прекратить, хотя опухоль больного по своим признакам (гистогенезу и другим) и относится к группе чувствительных к канцеролитическому фактору. Такого больного необходимо подвергнуть другим, обычно практикуемым методам лечения.

Если рефрактерная реакция возникает у больного на *смену* ранее установленной регрессии опухоли и проявляется в виде стабилизации ее, то в этих случаях, как показывает опыт, следует удалить опухолевый узел ограниченно пределами пораженной ткани и провести послеоперационный курс инъекций препарата. Оперативное удаление опухолевого узла рационально осуществлять в момент канцеролитической реакции, когда еще наблюдается регрессия или в первоначальной стадии канцеростатической реакции, когда стабилизация еще только началась. Рациональность удаления опухоли в этот момент находит свое обоснование в цитологических исследованиях, показывающих значительные и глубокие изменения в опухоли. Эти исследования изложены в III части книги. Обоснование к ограниченному оперативному вмешательству дают также описанные ранее наблюдения, в которых было достигнуто клиническое выздоровление без радикальной операции и рентгенотерапии.

ДЕФЕКТЫ НАБЛЮДЕНИЯ

Наблюдения над обратным развитием злокачественных поражений в клинике отражают не только канцеротерапевтическое действие шизотрипанного фактора, но также и все те дефекты, которые свойственны новому направлению и связаны с отсутствием опыта и малыми знаниями законов управления процессом обратного развития раковой опухоли.

Можно назвать два источника дефектов: несовершенство препарата и несовершенство методики его применения.

В клинике были применены три модификации шизотрипанного препарата. Они отличались по исходному материалу—источнику трипанозом, из которых изготовлялся препарат. Модификация первая и вторая изготовлялись из трипанозом животного происхождения, но от животных разного вида. Модификация третья — из трипанозом, культивированных на искусственной питательной среде.

Каждая из культур шизотрипанум содержала активное канцеролитическое начало. Однако нет оснований считать биологически идентичными в этом отношении трипанозомы, выросшие в различных условиях. Наоборот, исследование показывает, что это свойство шизотрипанум варьирует и находится в зависимости прежде всего от особенностей штамма и его генерации, от состава среды, от длительности культивирования и др. Этот факт объективно устанавливается в биологических исследованиях культур шизотрипанум различного происхождения и при различных методах их культивирования.

Клинические наблюдения, которые нами описаны в первой части настоящего труда, были в этом смысле поставлены в *неравнозначные* условия уже с самого начала.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Это являлось первым дефектом наблюдения, дефектом, связанным с особенностями того этапа работы, в котором находилась в этот период работа над препаратом. Мы могли бы, стремясь к единству методики эксперимента, ограничить свои клинические исследования испытанием препарата первой и второй модификации, уже оправдавших себя в ориентировочных клинических наблюдениях. Но такое направление находилось бы в полном отрыве от задач практики, ибо ни первая, ни вторая модификации, обладая активностью действия, не имели перспектив для своего использования в практике лечения рака, какие бы положительные результаты они ни дали в экспериментально-клиническом испытании. Их практическая бесперспективность была связана с невозможностью получать таким образом достаточные количества препарата даже для лечения 3—4 больных. Имея задачу разработать метод получения препарата для применения в лечении больных раком, мы обязаны были стремиться к изучению той модификации, которая имела перспективу массового использования. Первой ступенью на пути к решению этой задачи являлась разработка метода получения достаточных и практически неограниченных количеств трипанозом, являющихся исходным «сырьем» для изготовления препарата.

Поэтому, начав клинические наблюдения над применением препарата первой и второй модификации, мы одновременно с этим работали над получением культур трипанозом и тотчас перешли к испытанию препарата на них как только были получены первые пригодные для этого культуры.

Из множества описанных в те годы питательных сред ни одна не оказалась пригодной для массового накопления канцеролитически активных шизотрипанум. Наилучшей из всех оказалась среда Литтля, которая, однако, также требовала изменений. В результате длительных экспериментов мы использовали видоизмененную жидкую среду с гранулированной кровью. Развитие шизотрипанум в этой среде подчиняется закономерностям, хорошо изученным в целом ряде работ Львовой и Львова.

Засеянные из крови животных трипанозомы в первых генерациях в этой среде обычно вырастают в виде лейшманиальных и лептомонадных форм. Затем в одних генерациях раньше, в других позднее вырастают критидиальные формы, которые затем удается культивировать длительный период—до нескольких лет.

Весьма важно отметить, что культуры, одинаковые по видовым признакам, выращенные в среде одинакового состава, могут отличаться *по степени* своей канцеролитической активности. В нашей лаборатории Фрадкина, Кац и Скорикова произвели исследование канцеролитической активности многочисленных культур шизотрипанум. Опыты ставились следующим образом. Белым мышам прививалась саркома Крокера. На четвертый день после этого мыши разделялись на равные группы (от 5 до 10 каждая). Одна группа оставалась контрольной, второй вводилась под кожу испытуемая культура обычно в дозе 15 *млн.* трипанозом в объеме 0,5—0,6 *мл.* Спустя 15—17 дней после пересадки опухоли и 12—15 дней после введения культуры мыши забивались, опухоли вырезались и взвешивались. В день окончания опыта или накануне в крови подсчитывались трипанозомы. *Отношение среднего веса опухоли контрольной группы к среднему весу опухоли опытной группы условно было принято за индекс канцеролитической активности испытуемой культуры или сокращенно «I E»* (индекс эффективности).

Опыт определения канцеролитической активности (индекса эффективности) различных штаммов шизотрипанум

(Опыт 16 от 26 X 1956 г).

Вес опухоли (саркома Крокера) определялся на 17-й день после ее пересадки мыши. Подопытным мышам прививались на четвертый день от начала опыта три различных штамма (62, 64, 66) шизотрипанум. Вес опухоли у подопытных мышей определялся в момент максимального накопления трипанозом в крови.

Вес опухоли у контрольных мышей, г	Вес опухолей у мышей, зараженных различными штаммами шизотрипанум, г		
	штаммом 62—13	штаммом 64—11	штаммом 66—9
2,30	0,21 опухоль мягкая	0,17 бесструктурн. корочка	0 мал. корочка
2,55	0,32	0,10 опухоль мягкая	0,17
3,47	0,55	0,15 „ „	0,57
5,40	0,60	0,60 бесструктурная корочка	0,40
7,40	1,30	0,19	0,30 мал. корочка
8,10			0
Средний вес: 4,861	0,596	0,32	0,24
Индекс канцеролитической активности	8,15	15,19	20,2

Опухоли мышей, зараженных этими штаммами, были вырезаны в день гибели мышей от трипанозомиаза, т. е. в момент максимального насыщения организма шизотрипанум. Средний вес опухоли у животных, зараженных каждым из этих штаммов, был значительно меньше, чем вес у контрольных мышей, у которых опухоли за 17 дней достигли веса от 2,3 *г* до 8,1 *г*. За тот же срок из 16 мышей, привитых тремя культурами шизотрипанум, у 14 вес опухоли был около 0,5 *г* или меньше и только у одной опухоль весила 0,6 *г* и одна опухоль — 1,3 *г*. Таким образом, все штаммы были несомненно высоко активны в отношении своего канцеролитического действия.

Однако, если вычислить индекс их активности, то для штаммов 62—13 он равен 8,15, для штамма 64—11—15,19, а для штамма 66—09 — 20,2. Следует подчеркнуть, что эти три культуры выращивались на среде одинакового состава, перевивались одновременно и имели идентичные признаки; между тем, испытанные в аналогичных условиях опыта, они обнаружили различную степень канцеролитического действия.

Несомненно, это серьезное обстоятельство отражалось на качестве препарата. К этому следует добавить, что в первый период изготовления препарата из культур мы не могли предусмотреть заранее лабильности

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

канцеролитических свойств различных генераций при выращивании их в однотипных условиях.

Имея различное исходное сырье, мы готовили препарат для клинических испытаний всегда по одной и той же методике. Однако отдельные серии его имели неодинаковую канцеролитическую активность. И в этом заключался второй и притом существенный дефект наблюдений. Он зависел отчасти от нестандартности исходного материала—культур трипанозом, а затем от изменений, которые претерпевал препарат в процессе изготовления на разных этапах технологической обработки трипанозом.

Все приведенные клинические наблюдения относятся к периоду работы, когда технология изготовления канцеролитического шизотрипанного препарата только начала разрабатываться. Новые модификации, более совершенные, находились в стадии зачаточного экспериментального исследования. Больные получали неочищенный, неустойчивый, неконцентрированный, непроверенный на активность, нестандартный препарат — в виде продуктов, составляющих клеточное содержимое почти в нативном виде, но активное начало при этом было ослаблено в процессе его получения. Конкретное представление о сохранении шизотрипанного фактора в окончательном продукте дают результаты испытания его превентивного действия в опытах на белых мышах, которым была привита саркома Крокера и которые получали препарат в различных дозах: одна группа мышей по 1 единице ежедневно, вторая группа — по 3 единицы и третья — по 10 единиц. Четвертая группа инъекций не получала и служила контрольной. Оптимальные дозы оказывали превентивное действие в отношении саркомы. Это действие выражалось в том, что опухоль или совсем не развивалась или развивалась медленнее и при сравнении с контролем достигала в один и тот же срок меньшего размера и веса.

Наблюдая развитие опухоли у контрольных и подопытных животных, оказалось возможным установить *индекс ингибиторного действия* препарата, которым мы условно обозначили отношение среднего веса опухоли контрольных неинъецированных мышей к среднему весу опухоли инъецированных животных.

Если на первых порах была возможность характеризовать только дозу препарата, исходя из количества обработанных трипанозом, то определение ингибиторного индекса позволяет выражать *активность* препарата в канцеролитических единицах, оказывающих *превентивное* действие на саркому в эксперименте на белых мышах.

В качестве примера мы приводим испытание трех серий препарата (235, 273-Б, 283).

Определение ингибиторного индекса препарата серии 235

Прививка саркомы 40 мышам—24/I 1949 г.

Прививочный материал: штамм СК от 8/I 1949 г.—III пассаж. 15-суточная опухоль весом в 5 *г*

Методика имплантации: каждой мыши введено под кожу 0,5 *мл* 10% опухолевой взвеси в физиологическом растворе.

Начало инъекций препарата серии 235—с 24/I 1949 г.

Разовая доза: 1 единица — 10 мышам.
3 единицы — 10 мышам.
10 единиц — 10 мышам.

Контроль — без лечения — 10 мышей.

	Конечный результат		Средний вес опухоли	Индекс ингибиторного действия
	нет опухоли	опухоль		
Десять мышей получали инъекции 14 дней по 1 единице	2	8	0,151	4,77
Десять мышей получали инъекции 14 дней по 3 единицы	5	5	0,164	4,39
Десять мышей получали инъекции 14 дней по 10 единиц	1	9	0,266	2,30
Десять мышей — контрольные	0	10	0,721	—

Определение ингибиторного индекса препарата серии 283

Прививка саркомы 40 мышам—31/III, 1949 г.

Прививочный материал: штамм СК от 16/III 1949 г. 15-суточная опухоль.

Методика имплантации: каждой мыши введено под кожу 0,5 *мл* 10% опухолевой взвеси в физиологическом растворе.

Начало инъекций препарата серии 283 — 31 марта 1940 г.

Разовая доза: 1 единица — 10 мышам.
3 единицы — 10 мышам.
10 единиц — 10 мышам.

Контроль без лечения — 10 мышей.

	Конечный результат		Средний вес опухоли	Индекс ингибиторного действия
	нет опухоли	опухоль		
Десять мышей получали инъекции 14 дней по 1 единице	—	10	2,282	0,840
Десять мышей получали инъекции 11 дней по 3 единицы	—	10	2,377	0,807
Десять мышей получали инъекции 14 дней по 10 единиц	—	10	2,189	0,877
Десять контрольных мышей без лечения	—	10	1,919	

Определение ингибиторного индекса препарата серии 273-Б

Прививка саркомы 40 мышам 16 марта 1949 г.

Прививочный материал: штамм СК от 28/II—1949 г. 15-суточная опухоль.

Методика имплантации: каждой мыши введено под кожу 0,5 *мл* 10% опухолевой взвеси в физиологическом растворе.

Начало инъекций препарата серии 273-Б—16 марта 1949 г.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Разовая доза: 1 единица — 10 мышам.
3 единицы — 9 мышам.
10 единиц — 10 мышам.

Контроль без лечения — 10 мышей.

	Конечный результат		Средний вес опухоли	Индекс ингибиторного действия
	нет опухоли	опухоль		
Десять мышей получали инъекции 14 дней по 1 единице	—	10	0,997	2,168
Десять мышей получали инъекции 14 дней по 3 единицы	1	8	0,948	2,280
Десять мышей получали инъекции 14 дней по 10 единиц	1	9	1,227	1,762
Десять мышей без лечения	—	10	2,162	

Если учесть, что три серии, характеристика которых отражена в протоколах, были изготовлены по одной методике, то уже из приведенных трех примеров ясно, что канцеролитическая активность препарата была различной в разных сериях. Ниже мы приводим результат контроля 66 производственных серий (опыты на 2640 животных). В целом они дают объективное представление о препарате, примененном в изложенных клинических наблюдениях. Если препарат при контрольном испытании не оказывал превентивного действия, то это обозначено в графе «активность» нулем. Эффект, выражавшийся ингибиторным индексом более единицы, но менее или равный 2, обозначен как «+», равный или более 2, но менее 3 — как «++», более 3 — как «+++».

Ингибиторное действие препарата в отношении саркомы Крокера

(Характеристика 66 производственных серий, опыты на 2640 белых мышах)

Ингибиторный эффект	Активность	Количество серий	
		абсолютное	%
Отсутствует	0	18	27,2%
Индекс >1<2	+	26	39,3%
» >2<3. . . .	++	16	24,2%
» >3	+++	6	9%

Эти исследования, произведенные в нашей лаборатории С. С. Касаткевичем и М. Н. Павловой, показывают, что около трети серий препарата активностью не обладали. В 72,8% препарат оказывал ингибиторное действие в разной степени.

Анализ приведенных данных позволяет вскрыть ряд дефектов, относящихся к препарату, примененному в клинике в описанных наблюдениях.

Основной дефект заключался в следующем. Не владея еще в ту пору методикой контроля активности, разработанной позже, мы не имели возможности прибегнуть к обычному приему, применяемому при выпуске биологических препаратов, а именно к *отбору* активных серий и *выбраковке* серий препарата, не содержавших активного начала. Мы стали это делать позже. В описанных же клинических наблюдениях препарат и за отсутствием методики и в силу своей нестойкости не мог быть контролирован в лабораторном эксперименте. Контроль требовал двухнедельного срока, а активность прежнего, жидкого препарата падала уже на протяжении нескольких первых дней после его изготовления.

В результате бесконтрольное введение приводило, как это показал ретроспективный анализ, к чередованию инъекций активного препарата с неактивным. Если исходить из представленных результатов контроля, а из них исходить можно, то на 2—3 инъекции активного препарата больной получал одну инъекцию неактивного. Клиническое же наблюдение показывает, что препарат должен вводиться непрерывно до полного разрушения раковых клеток в организме. Перерыв же или нерегулярное введение сопровождается падением эффективности действия, даже в случаях применения активных серий препарата.

Но все это выяснилось позже. В период же, когда производились описываемые клинические наблюдения, выяснение этих закономерностей само по себе являлось задачей специальных исследований.

Анализ тех же данных С. С. Касаткевича и М. Н. Павловой вскрывает и еще один серьезный дефект, связанный с системой дозирования препарата, применявшейся в клинических наблюдениях.

Определение дозы, как мы указывали, производилось ранее по количеству обработанных трипанозомных клеток. Между тем, различные серии, будучи в общем активными при определенной одинаковой обработке исходного сырья, обладали ингибиторным действием в *разной* степени. Это свидетельствовало о том, что из одного и того же количества трипанозом извлекается то большее, то меньшее количество активного начала. Этот факт был установлен в экспериментах, произведенных в нашей лаборатории Э. М. Гинцбург.

В опытах 57 и 22 доза в 5 единиц на инъекцию почти не оказала превентивного действия или оно было весьма слабым. Дозы же в 10 и 15 единиц привели к ясно выраженному положительному эффекту у большинства животных. В опытах же 6 и 13 отсутствие опухолей было достигнуто при инъекции 5 единиц, причем в опыте 13 доза в 5 единиц не уступала по эффективности тройной дозе в 15 единиц.

Установление этого факта выдвинуло задачу *титрования* канцеролитических свойств препарата каждой отдельной серии подобно тому, как это производится с другими биологическими препаратами, применяющимися при различных других заболеваниях.

В исследованиях С. С. Касаткевича и М. Н. Павловой, которые и осуществили эту задачу при титровании канцеролитической активности в превентивном опыте в отношении саркомы, оказалось возможным дать следующую характеристику *степени* ингибиторного действия, в зависимости от инъецируемой дозы.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Степень ингибиторного эффекта в зависимости от дозы введенного препарата

(48 производственных серий — опыты на 1920 мышах)

Разовая доза на 1 инъекцию	Суммарная доза на курс	Количество серий с положительным действием	
		абсолютное	%
1 единица	14 единиц	13	27%
3 единицы	12 единицы	20	41,6%
10 единиц	140 единиц	15	31,2%

В совокупности результаты всех опытов говорят о том, что при пользовании одинаковой методикой из одного и того же количества трипанозомных клеток можно извлечь различное количество активного начала, обладающего способностью задерживать развитие раковой опухоли. В производственных сериях, изученных С. С. Касаткевичем и М. Н. Павловой, в 27% это количество соответствовало числу обработанных трипанозом, принятых за единицу (как мы сообщали раньше, за 1 единицу мы приняли дозу активного начала, полученную при обработке 1 млн. трипанозомных клеток).

В 41,6% для получения того же количества активного вещества требовалось обработать *тройное* число трипанозом. И, наконец, в 31% их надо было обработать в *десятикратном* количестве.

Если, исходя из этого опыта, попытаться исчислять терапевтическую дозу не по количеству обработанных трипанозом, а по количеству шизотрипанного препарата, *способного оказать ингибиторное действие в превентивном* опыте в отношении саркомы, то окажется, что разовая активная доза для отдельных серий колеблется в отношении 1 : 10.

Как видно из приводимых данных, тот эффект, который в 27% был получен при 14 единицах на курс лечения, в 31,2% был достигнут лишь при дозе в 140 единиц.

Эти колебания биологической активности в описанных клинических наблюдениях не были учтены потому, что мы тогда еще не имели опыта и узнали все это позднее. Это составляло еще один дефект наших наблюдений. В историях болезни видно, что больным вводилась определенная доза препарата, без поправки на коэффициент ее активного действия в зависимости от приведенных результатов экспериментального контроля. А между тем, если мы учтем, что при неочищенном от балластов препарате, чрезмерно большие дозы так же не показаны, как и чрезмерно малые, то станет ясным, что для *рациональной* терапии необходим был пересчет на единицы биологической активности. Но этим методом мы овладели позднее.

Следует указать еще на один дефект клинических наблюдений и притом неизбежный; он связан с периодом применения чрезмерно массивных дозировок шизотрипанного препарата.

Убедившись, что препарат безвреден в относительно малых дозах, оказывающих тем не менее терапевтический эффект, мы естественно обратились к большим дозам, во-первых в стремлении повысить эффективность действия, во-вторых, с целью установить, какова связь между инъецируемой дозой и эффективностью действия, какова предельная переносимая доза препарата, какова разница между его лечебной и токсической дозой. Выяснение всех этих вопросов производилось как в эксперименте, так и в клинических наблюдениях. На этом пути выяснились

крайне полезные положения. В процессе их выяснения мы не могли избежать длинного ряда отрицательных результатов, которые вытекали из нашего незнания, неумения применять биотерапевтический препарат, который был в нашем распоряжении. Однако эти отрицательные результаты имели то положительное значение что благодаря им мы узнали, чего следует нам избегать и научились в известной мере *управлять* тем процессом, который здесь мы характеризуем как процесс обратного развития злокачественной опухоли.

Но эти отрицательные, хотя и неизбежные в новой работе, результаты, наложили свою тень на клинические наблюдения и лишили некоторые из них своей убедительности. Теперь, когда эти крупные изъяны в клинических наблюдениях и эксперименте отчасти пополнены новыми положительными данными, явившимися результатом ранее учтенных ошибок, мы не можем сожалеть о проделанной работе, которую ничем нельзя было заменить за отсутствием соответствующего опыта в науке.

Путь наблюдений был таков: установив безвредность препарата, мы стали постепенно повышать его дозы. От ежедневных доз в 100—200 единиц на инъекцию, мы постепенно дошли до 10 000 единиц. Причем препарат оставался безвредным и в этих массивных дозах. Но здесь мы столкнулись с парадоксальным явлением: увеличение дозы выше определенного предела не только не сопровождалось положительным эффектом, но в ряде случаев терапевтическое действие прекратилось, и наша клиника, которая до этого походила более на палату выздоравливающих, стала походить на обычную клинику, с тем налетом безнадежности, который нередко царит в онкологических отделениях.

Чтобы анализировать эти явления, мы обратились к широко поставленному эксперименту. Как и в клинических наблюдениях можно было убедиться, что повышение дозы от 1 до 5—10 и 15 единиц позволяло повысить эффективность действия. Однако увеличение дозы до 50 единиц прекращало превентивное действие препарата в тех случаях, когда параллельное испытание меньших доз давало положительный результат. Следовательно, в эксперименте на мышах, как и в клинических наблюдениях, мы убедились, что эффект наступал при *оптимальных*, а не максимальных дозах. Это было установлено как в отношении саркомы мышей, так и в отношении карциномы кроликов.

Анализируя экспериментально-клинические наблюдения, мы столкнулись с крайне серьезным вопросом: возможно ли найти для *различных* форм ракового процесса оптимальные дозировки или колебания их будут в применении к больным людям носить столь индивидуальный характер, что не представится возможным выработать рецептуру применения ни для одной из форм и стадий болезни? Нельзя скрыть, что этот вопрос вызывал крайнее беспокойство. Однако опыт и практика показали, что разрешить этот вопрос возможно. В эксперименте выяснилось, что границы вариаций в дозировке, допустимые для препарата, несвободного от балластных веществ, *определимы* и могут быть установлены как в эксперименте, так и в клинике при лечении больных. Из приведенных ранее наблюдений можно видеть, что начальные стадии заболевания требуют меньших доз, а так называемые «предраковые» поражения излечиваются в короткий срок весьма малыми дозами. Задача установления оптимальных доз таким образом — вполне реальная задача. Она может быть решена клиническим опытом и практикой в сочетании с экспериментом.

Одновременно эксперимент показал реальную возможность эффективно повышать весьма значительно дозу при употреблении препарата, *очищенного от балластных веществ*. Но это было позднее. В тот же период, к которому относятся описываемые нами клинические наблюдения,

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

это не было известно и мы об этом не узнали бы, если бы не произошло в клинике и в эксперименте всего того, что было изложено.

Не менее серьезным является и другой вопрос — о причинах неэффективности массивных доз. Почему перенасыщение организма шизотрипанным фактором ведет к прекращению его действия на опухоль? Ответ на этот вопрос может быть получен только при работе с препаратом, химически очищенным от балластных веществ. Исследования, произведенные нами совместно с Э. М. Гинцбург, показали, что в шизотрипанной клетке, наряду с активной антибластомной фракцией, содержатся вещества, не обладающие этим свойством. Введение их в организм не оказывает влияния на течение ракового процесса: опухоль растет так же быстро, как и до их инъекций. В произведенных опытах одной группе саркомных мышей вводилась фракция А, очищенная от балластных веществ, и другой — фракция Б, представлявшая балластные вещества шизотрипанной клетки. В то время как введение фракции А оказало ясное ингибиторное действие, фракция Б — была в этом смысле инактивной. Можно думать, что при массивных дозах происходила перегрузка организма балластными веществами, которые еще не были удалены в применявшихся модификациях препарата. И это обстоятельство составляет еще один и весьма серьезный дефект описанных здесь клинических наблюдений. Однако не исключена возможность и иного объяснения нерациональности массивных доз, которое должно исходить из анализа еще невскрытого механизма действия шизотрипанного препарата на раковую ткань. Эта часть исследований является ближайшей задачей для экспериментатора и клинициста.

Одним из существенных дефектов наблюдения являлась неразработанность *методики применения* препарата. Обычно препарат вводился один раз в сутки, внутримышечно в ягодичную область. В ряде наблюдений препарат был введен паратуморально. Как ясно вытекает из описаний течения болезни, этот способ введения препарата не имел преимущества перед внутримышечным. Наоборот, он страдал рядом недостатков: 1) при таком способе введения количество препарата лимитировалось невозможностью вводить более или менее значительные объемы жидкости, 2) внутритуморальное введение, не давая заметного эффекта, было болезненным и вело к отеку опухоли, 3) при более длительном курсе инъекций боль достигала столь значительной степени, что дальнейшее внутритуморальное введение не могло более продолжаться. В части случаев препарат вводился внутривенно. Количество этих наблюдений невелико и потому возможно говорить только о безвредности внутривенных инъекций, но еще рано судить — являются ли они более эффективными по сравнению с внутримышечными. Таким образом, мы не располагали материалом для *выбора* методики введения препарата и можем судить об его действии только в условиях внутримышечных инъекций.

Точно также оставался невыясненным вопрос *о кратности* инъекций. Обычно больные получали инъекции один раз в сутки. Весьма возможно, что интервал между инъекциями должен быть значительно короче. Но опытов по выяснению этого вопроса произведено не было.

Мы считаем также одним из дефектов то обстоятельство, что применение препарата производилось без каких бы то ни было добавочных факторов, действие которых могло благоприятствовать влиянию его на обратное развитие опухоли. Как это видно из описанных наблюдений, сейчас возникает задача изучить в специальных клинико-экспериментальных наблюдениях условия применения нерадикальной операции и биотерапевтического метода и лучевой терапии. При описании клинических наблюдений мы привели достаточно фактов, свидетельствующих, что при

применении биотерапевтического метода нерадикальная операция не только безопасна, но и полезна. Общий вывод, который следует сделать из проведенных наблюдений, заключается в том, что при использовании биотерапевтического метода показания к хирургическому вмешательству при раке значительно расширяются. Однако мы совершенно не коснулись тех наблюдений, в которых возникает вопрос об отношении лучевой терапии и биотерапии.

Из описания течения болезни у больных П., Л., К. (наблюдения №№ 28, 19, 11) следует, что в ряде случаев, где лучевая терапия уже оказывает или в силу отсутствия эффективности, как это было у больной Н. или больной Л., либо в силу угрозы серьезного побочного действия, как то имело место у больного К. (наблюдение 11), биотерапия может принести пользу. Но отношение лучевой терапии и биотерапии не ограничиваются этим. Клинические наблюдения выдвигают задачу специального изучения эффективности применения *двух* методов в определенной их последовательности. Здесь уместно вспомнить о двух больных раком гортани в последней стадии заболевания, которым был проведен курс инъекций препарата, давший положительные сдвиги у больных, в связи с которыми стало возможным проведение курса рентгенотерапии. В результате было достигнуто клиническое выздоровление. Один из этих случаев был нами описан в 1946 г. Наблюдение производилось доктором П. И. Бонгард. Приводим краткое описание этого случая.

Наблюдение 33

Больной К., 42 года. Поступил под наблюдение с жалобами на сильные боли при глотании. На шее с обеих сторон большие пакеты очень плотных болезненных желез. Гортань представляет собой сплошную бугристую опухоль, захватывающую все отделы гортани, местами значительно кровоточащую. При гистологическом исследовании установлен плоскоклеточный рак. Больному отказано Центральным онкологическим институтом в приеме на лечение рентгеном ввиду инкурабильности.

Были начаты инъекции шизотрипанного препарата. Они производились через день, непосредственно в ткань опухоли, при помощи специально изготовленного шприца с навинчивающимися платиновыми иглами. Больному было сделано 16 инъекций. Разовая доза вначале была 0,5 *мл*, затем 1 *мл*, предельная 2 *мл*. Инъекции продолжались 2 месяца. После 16 инъекций пакеты желез значительно уменьшились, боли прекратились, опухоль сморщилась и уменьшилась; появилась небольшая подвижность черпаловидных хрящей, кровотечение прекратилось. Больной прибавил в весе 2 *кг*. Ввиду улучшения он был вновь направлен на рентгенотерапию и принят на лечение.

25 августа после лечения по Кутару в гортани наступило значительное улучшение. При общем хорошем состоянии больной прибавил в весе.

Спустя 2,5 года больной скончался от другого заболевания. На аутопсии патологоанатомом следов рака в гортани не обнаружено.

В данном случае применение препарата вызвало уменьшение опухоли. Это позволило применить рентгенотерапию, что ранее не давало никаких надежд на успех, в связи с тяжестью поражения.

Наблюдение аналогичного характера было произведено проф. В. К. Трутневым, также по поводу рака гортани.

К этим случаям следует добавить наблюдение 34 над течением меланосаркомы. У больного Я., 22 года, после оперативного удаления меланосаркомы правого бедра, спустя год возник рецидив в форме множественных образований в области правого бедра. Курс инъекций шизо-

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

трипанного препарата вызвал регрессию ряда узелковых образований. Затем процесс обратного развития приостановился. Больному был применен курс рентгенотерапии массивными дозами. В результате было достигнуто, хотя и временное, но заметное улучшение. Мы не излагаем эти наблюдения, как наблюдения, позволяющие сейчас сделать определенную оценку комбинированного метода, и поэтому не останавливаемся на них более подробно, однако, считаем необходимым сослаться на них, потому что они выдвигают задачу специального изучения комбинированного метода лечения опухолей.

Мысль о возможности комбинированной био-радиотерапии, вытекающая из ряда клинических наблюдений, находит поддержку и в общих соображениях о том, что, повреждая раковые клетки каким-либо одним способом, мы тем самым облегчаем действие и для другого фактора.

Если же теперь все приведенные дефекты в изготовлении препарата и в его применении перевести на клинический язык, то мы должны будем констатировать следующее:

1. Больные в описанных наблюдениях получали *недозированный* препарат. В зависимости от серии доза активного начала колебалась в пределах *один к десяти*.

2. За отсутствием методики контроля, которая в этот период еще не была разработана, на протяжении курса инъекций среди активных серий вводились также и серии неактивного препарата.

Ретроспективный анализ показывает, что из трех инъекций, по крайней мере, одна инъекция производилась неактивным препаратом.

Клинические же наблюдения над регрессией опухолей у больных и сопоставление их с ингибиторным действием препарата в эксперименте привели к следующему выводу: *для того, чтобы получить положительный терапевтический эффект, необходимо инъецировать больным ежедневно* 100—200—300 *единиц шизотрипанного препарата, имеющего индекс ингибиторного действия не ниже трех*. Индекс ингибиторного действия — это условное обозначение отношения среднего веса опухоли (в данном случае саркомы Крокера) контрольных нелеченных животных к среднему весу опухоли животных, леченных в течение 15 дней с момента пересадки опухоли. Таким образом, больному надо вводить дозы в 200—300 раз большие, чем это необходимо для получения соответствующего эффекта у раковых мышей. Однако, чтобы формулировать это *основное требование* к препарату с позиций клиники, необходимо было накопление опыта.

3. В ряде случаев, особенно на протяжении 1948 г. и начала 1949 г., больные получали *чрезмерно большие дозы химически неочищенного препарата*, что (как показал и экспериментальный анализ) уничтожало положительный эффект, ранее полученный от того же препарата в меньших дозах.

4. Больные получали препарат *без учета* интенсивности поражения — одни и те же методика и дозы применялись как при обширных злокачественных новообразованиях, так и в случаях меньшего поражения. Эксперименты же показывают, что положительный эффект зависит от соотношения между массой злокачественной ткани и степенью насыщения организма активным фактором обратного развития.

5. Методика применения препарата не являлась специально избранной методикой и в связи с этим она, весьма возможно, не была достаточно эффективной

6. Препарат применялся без каких-либо дополнительных факторов воздействия, которые благоприятствовали бы его влиянию на раковую опухоль. Только позднее было выяснено, что таким благоприятствующим

моментом является оперативное уменьшение опухолевой массы, а также, можно думать, асептический воспалительный процесс вызываемый поражением в момент биопсии или нерадикального удаления опухоли. Также не был использован способ применения препарата в сочетании с лучевой терапией, хотя к этому имеются основания, полученные в некоторых наблюдениях над раком грудной железы, раком гортани и меланосаркомой.

Итак, мы назвали сейчас основные дефекты наблюдения. Они весьма существенны. Правильно будет сказать, что клинические наблюдения, имевшие целью выявить канцеротерапевтическую полезность шизотрипанного препарата *ставились в исключительно отягченных условиях*. Правильно ли было это делать? Сейчас, после пройденного пути, мы должны сказать, что опыт показал правильность возможно более раннего начала клинических наблюдений, вслед за тем, как *многолетние* эксперименты на животных это позволили сделать, а *безвредность* препарата была достаточно выяснена и обоснована.

Можно поставить нам в упрек, что клинические наблюдения производились *одновременно* с работой над препаратом, а *не после того*, как производственная лаборатория смогла бы приступить к выпуску стандартного активного препарата. Мы ставили перед собой этот вопрос и пришли к твердому убеждению, что по отношению к *раковой* болезни такая постановка была бы *антинаучной* и привела бы только к задержке в решении проблемы биотерапии рака. Причиной, побудившей нас накапливать как можно раньше клинические данные являлось то обстоятельство, что раковая болезнь по характеру своего течения требует длительного периода наблюдений, не менее нескольких лет. Пока не истек контрольный срок в 3—5 лет, как известно, нет достаточной уверенности в эффективности терапевтического мероприятия. Некоторые же формы, как например, рак молочных желез, дают после радикальных операций нередко рецидивы и позднее. Вместе с тем известно, что частота рецидивов значительно снижается уже по истечении первого года после операции. Следовательно, чем раньше можно было начать наблюдения над первой группой больных в условиях *строгого клинического контроля*, тем скорее можно было ожидать решения вопроса о терапевтической ценности метода биотерапии рака. Опыт показал *правильность* такого решения: *только поэтому* мы имеем в настоящее время возможность подвергнуть критическому анализу клинические данные, полученные на первых этапах экспериментально-производственной работы. Естественно, что на этом этапе исследований *число* положительных случаев невелико. Но решающим является тот факт, что клинические материалы позволяют установить *закономерности* в течение ракового процесса, *отличные* от тех, которые наблюдаются обычно. Эти закономерности поддаются, как будет показано далее, экспериментальному анализу и дают основу для дальнейшей разработки метода биотерапии рака. Этот клинический опыт никак не мог быть подменен наблюдениями над лечением перевивающихся опухолей лабораторных животных, или даже над лечением их спонтанных опухолей, наиболее близких по своим свойствам к раку человека, потому что проблема биотерапии прежде всего включает вопрос о практической целесообразности использования этого способа в лечении рака человека, в тех его своеобразных конкретных проявлениях, которые мы наблюдаем только у человека, со всеми особенностями, присущими человеческому организму.

Не подлежит сомнению, что на качестве клинических наблюдений должны были отразиться все слабые стороны препарата и действительно отразились. Но на клинических наблюдениях также отразились и все улучшения, произведенные с препаратом. Нас не раз поражало заклю-

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

чение клиницистов о качестве отдельных модификаций или серий шизотрипанного препарата. Следует подчеркнуть, что в клинику поступал исключительно шифрованный препарат. Наблюдая же за реакцией больных на введение препарата, клиника систематически сообщала о симптомах его действия на организм больного, о тех *конкретных* особенностях, которые обращали на себя внимание при объективной регистрации. Разбор клинических данных приводил нас к анализу экспериментально-производственного процесса, анализу, при котором не раз нас удивляла *зависимость* клинического действия от методики изготовления препарата.

Надо еще указать, что одна из основных трудностей клинических наблюдений заключалась в том, что они проводились, как было уже указано, *в отягченных условиях*, основная *опасность крылась в недоучете всех дефектов*. Мы старались в них разобраться и по мере экспериментального их разрешения старались устранять. И эта работа находила постепенно свое отражение в клинике. Начав клинические наблюдения позже, мы вряд ли могли бы избежать многих неэффективных результатов. Ибо ни один эксперимент не может подменить контроля времени — требование, которому в состоянии удовлетворить только клиническое наблюдение. Ни один эксперимент на животных не позволил бы нам сделать вывода простого и ясного, который формулирован в результате клинических наблюдений: «Раковая опухоль человека под влиянием микробных факторов подвергается обратному развитию, независимо от ее гистогенеза». И, наконец, ни один эксперимент не дал бы нам возможности сегодня представить на суд врачебной общественности ряд клинических наблюдений, показывающих, что злокачественное новообразование действительно подвергалось полной регрессии и в результате этого было достигнуто клиническое выздоровление.

ВЫВОДЫ

1. При раке у человека, в опухолях разнообразной природы может быть вызван процесс обратного развития путем введения в организм шизотрипанного препарата, обладающего антибластомными свойствами.

2. Клинические наблюдения показали обратное развитие под влиянием шизотрипанного препарата следующих видов злокачественных опухолей и предраковых поражений человека:

1) рака верхней и нижней губы,
2) рака голосовой связки,
3) рака грудной железы,
4) новообразования прямой кишки с клиническим диагнозом рака и с гистологическим — аденоматозного полипа,
5) рака пищевода,
6) ангиосаркомы кожи тела,
7) папиллярной аденомы грудной железы,
8) лейкоплакии слизистой полости рта,
9) быстрорастущей аденофибромы с регионарными лимфоузлами.

3. Гистологическое изучение показало, что обратному развитию подвергались злокачественные опухоли и предраковые поражения различной *природы*, различного *строения* и разной *локализации*:

1) плоскоклеточный рак,
2) плоскоклеточный ороговевающий рак,
3) базальноклеточный рак,
4) ангиосаркома,
5) аденокарцинома,
6) скирр,

7) *предраковые* образования:
папиллярная аденома,
лейкоплакии,
паракератозы,
гиперкератозы.

4. Обратное развитие могло быть вызвано:
а) в первичном очаге опухоли,
б) в метастазах,
в) в рецидивной злокачественной опухоли.

5. Обратное развитие раковой опухоли и предраковых поражений происходит в присутствии препарата в организме и поэтому прекращается вместе с прекращением инъекций. Отсюда вытекает необходимость вводить препарат непрерывно впредь до полного исчезновения опухоли и отдельных злокачественных клеток.

6. При завершенном обратном развитии злокачественная опухоль более не рецидивировала и не давала метастазов.

7. Уменьшение опухолевой массы облегчало положительное влияние биотерапии и позволяло быстрее достигнуть завершенного обратного развития злокачественной опухоли.

8. При условии систематического введения антибластомного биопрепарата оперативное вмешательство могло быть ограничено удалением опухоли в пределах пораженного на глаз участка, как это было показано на ряде случаев рака грудной железы.

9. Необходимо поставить задачу изучения перевода неоперабильных форм рака в операбильные, подобно тому, как это наблюдалось у больной Г. (стр. 157).

10. *Клинические* признаки обратного развития опухоли выражались следующими симптомами:

а) *остановкой роста* опухоли на сроки, различной длительности, от нескольких месяцев до нескольких лет;

б) *уменьшением размеров* опухоли, что регистрировалось при измерении ее;

в) *эпителизацией язвенной* поверхности, что устанавливалось при клиническом осмотре пораженного участка;

г) уменьшением или исчезновением регионарных метастатических узлов;

д) заметным и значительным улучшением общего состояния.

11. Вызванная антибластомным биологическим препаратом, клинически выраженная регрессия опухоли находила подтверждение в изменении гистологической картины поражения. изменялась структура опухоли, уменьшалось число митозов, нарушался ряд характерных морфологических признаков, присущих злокачественной клетке. Анализу этих изменений посвящена следующая глава этой книги.

12. Обратное развитие опухоли в одних случаях носило завершенный характер, когда процесс регрессии заканчивался формированием рубца на месте ранее располагавшейся опухоли. В других же случаях при той методике, которая применялась в описанных наблюдениях, удавалось вызвать лишь временную регрессию, которая затем уступала место вновь возникавшему активному росту опухоли. Остается неясной причина остановки обратного развития опухоли в таких случаях и наступления рефрактерной реакции. В части случаев несомненную роль играло качество примененного препарата и неразработанность методики его применения. Однако не подлежит сомнению тот факт, что среди злокачественных новообразований существует *различная* степень чувствительности к шизотрипанному фактору.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

13. Положительный эффект был достигнут весьма малыми дозами антибластомного вещества: легко подсчитать, что при инъекции в организм вводились *гаммы* активного вещества шизотрипанной клетки и в целом ряде случаев злокачественная опухоль или уменьшалась или разрушалась до конца, оставляя после себя рубец.

14. Систематическое и длительное на протяжении ряда лет введение в организм шизотрипанного препарата в дозах до 5000 единиц на инъекцию не оказывало патологического действия на внутренние органы и не вызывало ни органического, ни функционального их поражения:

а) больные раком, в случаях, когда введение препарата давало положительный результат, значительно прибавляли в весе — от 1—2 до 10—12 килограмм в течение периода инъекций;

б) исследование крови показывало полное сохранение физиологической функции кроветворных органов: формула крови оставалась без каких-либо признаков патологического характера; реакция оседания эритроцитов, протекавшая при действии препарата более быстро, лейкоцитоз, во время инъекций возраставший, а также некоторые колебания в состоянии красной крови, наблюдавшиеся в периоде инъекций, по окончании курса, какой бы длительности он ни был, — восстанавливались до состояния, свойственного данному индивидууму в его нормальном физиологическом функционировании;

в) систематическое исследование мочи показывало нормальную функцию почек на всем протяжении курса инъекций;

г) внутренние органы, не пораженные раковым процессом — печень, почки, желудочно-кишечный тракт, костно-мышечный аппарат, нервная система и психическая сфера оставались неповрежденными и не проявляли патологических признаков в длительных и повторных курсах инъекций на протяжении ряда лет;

д) при наличии у больных раком хронических *сопутствующих* поражений, как-то: миокардиодистрофии, органических поражений клапанов сердца, компенсированных и с недостаточностью 1-й степени, хронических гастро-колитов, гепато-холециститов, — *обострений не наблюдалось,* несмотря на длительное введение шизотрипанного препарата в организм на протяжении многих месяцев и даже нескольких лет;

е) биохимическое исследование крови не обнаруживало признаков повреждений организма, связанных с введением шизотрипанного препарата.

15. Наблюдение показывает, что регрессия злокачественной опухоли, как и предраковых поражений, находилась в постоянной и закономерной связи с насыщением организма антибластомной фракцией шизотрипанум. Эта связь выражалась не только в том, что прекращение инъекций вызывало остановку регрессии, но также и в том влиянии, которое оказывал препарат в зависимости от своего качества и дозировки: *регрессию способен был вызывать только тот препарат из шизотрипанум, в котором сохранился антибластомный фактор с индексом активности не ниже трех, при применении на одну инъекцию доз в* 200—300 *раз превосходящих дозы, которые вызывают регрессию саркомы Крокера у белых мышей.*

16. При соблюдении указанных *основных* требований, относящихся: а) к индексу активности антибластомного шизотрипанного препарата, б) дозам, в) систематичности и непрерываемости курса инъекций, — канцеротерапевтический эффект, описанный в этой книге — закономерно *повторим.*

* * *

Высказанные здесь соображения находят свое обоснование и дальнейшее развитие в последующих разделах книги, посвященных цитологическому и гистологическому анализу изменений злокачественных опухолей под влиянием биотерапии, а также экспериментам, которые стремятся вскрыть механизм действия шизотрипанного антибиотика на раковые клетки.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

V часть

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ И ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЯХ, ЛЕЧЕННЫХ ШИЗОТРИПАННЫМ ПРЕПАРАТОМ

Наш гистологический анализ и вытекающие из него выводы базируются на двух основных группах наблюдений:

а) изменения в опухолях человека под влиянием шизотрипанного препарата;

б) изменения в опухолях экспериментальных животных под влиянием биотерапии.

Не следует преувеличивать возможности классического гистологического, т. е. строго морфологического метода в оценке сдвигов, происходящих в опухолях под влиянием какого-либо терапевтического агента, если эти изменения находятся в начальных стадиях. Только в тех случаях, где мощное воздействие на опухоль приводит к очень резким общим морфологическим изменениям, гистолог *может утверждать*. Во всех остальных случаях гистолог *должен убеждать*, пользуясь и всеми данными прямого наблюдения и целенаправленных экспериментов.

Это положение объясняется тем, что:

во-первых, в любой опухоли мы видим клетки в самых различных состояниях, начиная от активно растущих и размножающихся до клеток, жизнедеятельность которых затухает и которые находятся на разных стадиях дегенерации и гибели,—их количество многообразно варьирует в различных злокачественных опухолях;

во-вторых, гистологическая картина может быть различна в разных местах злокачественной опухоли и тем более в различные фазы ее развития.

Все это достаточно общеизвестно. Поэтому трудности решения поставленной проблемы достаточно велики. Однако сочетание морфологического метода с гистофизиологическим и микрохимическим может в значительной мере повысить результативность исследования при условии, что микроскопический анализ проводится не оторванно от эксперимента и клинического опыта, а как их неразрывная часть. В этом плане мы и пытались вести свои исследования.

Как мы уже сказали, все трудности гистологического и цитологического анализа относятся к начальному периоду процесса обратного развития опухоли, когда обычно применяемые методы окрашивания бессильны выявить изменения, а большинство гистохимических реакций оказывается мало показательными. Те же положения в высокой мере относятся и к последующим фазам, когда процессы разрушения раковой ткани только в слабой мере превалируют над процессами типичного роста и развития опухолевой ткани и когда опухоль представляет еще мозаику из клеток, жизнь которых развивается в различных, подчас диаметрально противоположных направлениях.

Чтобы по возможности обосновать выводы из анализа того материала, который нам давали и клиника и эксперимент, мы учитывали, помимо общегистологических изменений, следующие моменты:

1) реактивное развитие соединительной ткани;

2) макрофагальную реакцию, а также лимфоцитарную и моноцитарную (гистоцитарную) реакцию;

3) карнологические сдвиги:

а) изменения тимонуклеиновой кислоты,

б) сдвиги ядерно-ядрышковых отношений,

в) размерные изменения ядер,

г) изменения митотического индекса;

4) ядерно-цитоплазматические сдвиги (по Комуро): выявление стареющих и поврежденных раковых клеток;

5) изменения рибонуклеиновой кислоты, важнейшего фактора роста и размножения клеток;

6) изменения липоидного и холестеринового показателя раковых клеток;

в качестве вспомогательных гистохимических реакций были использованы реакции: 7) на гликоген; 8) витамин С; 9) оксидазы, пероксидазы, оксидоредуказы, сукцинодегидразы, 10) аргинин (гистоны); 11) глютатион.

Наконец, в целом ряде случаев производилась планиметрия растущих и дегенерирующих участков в опухолях. Сочетание гистологических, гистохимических и цитологических методов должно было позволить нам учесть не только наиболее ранние изменения опухолевой ткани, но и, в какой-то мере, проникнуть в механизм действия шизотрипанного препарата на клетки злокачественных новообразований.

НАБЛЮДЕНИЯ НАД КЛИНИЧЕСКИМ МАТЕРИАЛОМ

Для изучения гистологических и цитологических изменений злокачественных опухолей человека под влиянием биотерапии мы могли использовать материал, полученный от больных в различных стадиях развития ракового процесса:

а. В период, когда лечение шизотрипанным препаратом не давало объективно регистрируемого терапевтического эффекта, либо этот эффект был кратковременным, вследствие чего больные были оперированы радикально.

б. В стадии *остановившегося роста*, когда опухоль, ранее прогрессивно увеличивавшаяся, прекращала свое активное развитие и переходила как бы в стадию своеобразного равновесия, ни роста опухоли, ни ее регрессии. Из клинических наблюдений мы видели, что такое состояние, созданное инъекциями шизотрипанного препарата, могло быть весьма длительным.

в. В стадии *обратного развития*, вызванного действием шизотрипанного препарата, на различных этапах разрушения злокачественной ткани и регенерации нормальной ткани.

А. Цитологический анализ опухолей больных, у которых положительный эффект лечения клинически не был установлен или не был достаточно ясно выражен

Мы решили сначала подвергнуть цитологическому анализу опухоли той довольно значительной группы больных, в оценке которых столь часто приходится прибегать к недостаточно точным и расплывчатым определениям, как например, «задержка в росте опухоли», «временная остановка в росте опухоли», «клинические результаты лечения не ясны» и т. д. и т. п. Известно, как много субъективного вносится, вольно и невольно исследователем при подобных оценках и как мало такие определения

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

дают читателю обоснованных надежд и сколь много будят справедливых сомнений. Поэтому была поставлена задача найти среди многих методов цитологии такие, которые были бы относительно легко выполнимы и позволяли бы дать *объективную оценку* эффекта действия шизотрипанного препарата на злокачественные опухоли. Для того, чтобы оценить процессы, происходящие в опухолях под влиянием шизотрипанного препарата, надо учесть, что превращение нормальной клетки в злокачественную связано с глубокими биологическими изменениями ряда ее свойств, из которых некоторые относительно легко поддаются учету цитологическими методами.

Итоги многих исследований по биологии раковых клеток позволяют считать, что малигнизация клеток находит свое отражение в изменении определенного комплекса цитологических и цито-физиологических показателей: 1) в увеличении размеров и вариабильности ядер; 2) в гипертрофии ядрышек и нарушении размерных ядерно-ядрышковых отношений; 3) в резком возрастании числа митозов. Нет достаточных оснований считать, что каждый из перечисленных признаков, взятый в отдельности, является специфическим для злокачественных клеток, однако все три признака, в своей совокупности, позволяют наблюдателю, как это будет показано далее, учитывать *первоначальные сдвиги* в биологических свойствах раковых клеток. Исходя из этих соображений, было предпринято исследование опухолей 19 больных, которые лечились шизотрипанным препаратом и в отношении которых, по мнению клиницистов, не было достаточно данных, чтобы вынести окончательное решение — оказал ли шизотрипанный препарат в данных случаях то или иное влияние на злокачественную опухоль. Чтобы ответить на этот вопрос необходимо рассмотреть итоги нижеприводимых наблюдений.

1. Больная К-ан. При поступлении в клинику: в верхнем наружном квадранте левой грудной железы два плотных образования 2,5 × 2,0 и 0,75 *см* в диаметре. В левой подмышечной впадине 2 плотных лимфоузла 1,0 × 0,75 *см* и 2,5 × 1,5 *см*. Клинический диагноз: *рак грудной железы II стадии*. Биопсия; патогистологический диагноз: *солидный рак*. Как в этом случае, так и у всех далее описанных больных, инъекции шизотрипанного препарата начинались одновременно с проведением биопсии. После $2^1/_2$ месяцев лечения размеры опухолей 3 × 3 *см* и 1 *см* в диаметре. Производится вторичная биопсия, но патогистологический анализ не обнаруживает заметных изменений в тканях опухоли. Затем еще через 9 месяцев иссекается узелок (0,5 × 0,75 *см*), подозрительный по злокачественности. Патогистологическое заключение: солидный рак с участками склирозного характера. Таким образом у больной ни клиническое наблюдение, ни гистологическое исследование препаратов от препаратов трех последовательных биопсий не давали возможности ответить на вопрос: сказалось ли в данном случае в какой-либо мере введение шизотрипанного антибиотика. Однако изучение клеточных ядер показало, что в течение года лечения происходило закономерное снижение размеров ядер (рис. VII) и одновременно падение числа делящихся раковых клеток (наблюдение 35).

Дата	Средний размер ядер	Число митозов на 100 полей зрения микроскопа
28 III	17,9	18
1/VII	16,6	12
Через год от начала лечения, 22/III	12.4	В одной части удаленной опухоли — 5, в другой — 3

Эти два существенных показателя, характеризующие состояние раковых клеток, доказывают, что шизотрипанный препарат оказал объективно учитываемое влияние на раковые клетки грудной железы больной К.

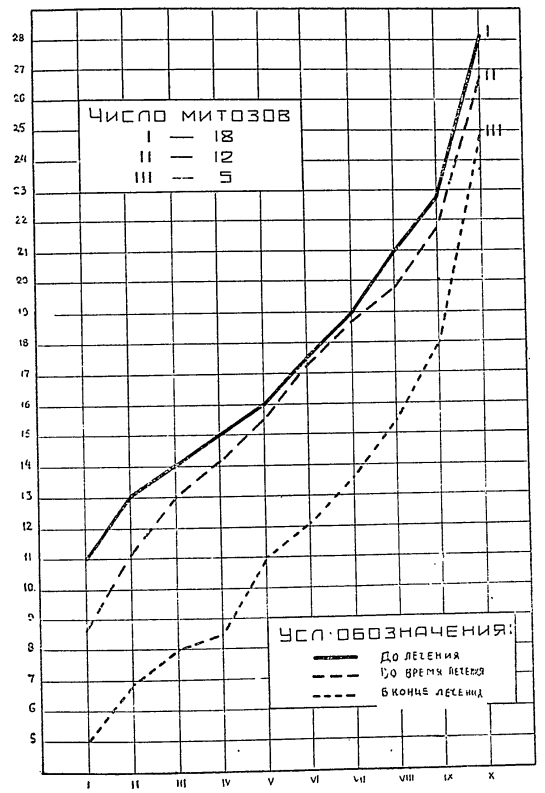


Рис. VII. Изменение размеров ядер опухоли больной К-ан в процессе лечения шизотрипанным препаратом

II. Больная К-ова. При осмотре 7/IV установлено: в правой грудной железе участок уплотнения 3,5 × 2,5 *см*; в центре участка узел хрящевой

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

консистенции, размером 1,5×1 *см*; в обоих подмышечных впадинах лимфоузлы 0,5 × 0,75 *см*. Клинический диагноз: *рак правой грудной железы I—II ст.* 19/IV произведена биопсия — иссечение четвертой части опухоли, патогистологический диагноз: *солидный рак на фоне фиброзно-кистозной мастопатии*. Через 2 месяца (13 VI) при обследовании больной установлено: в верхней половине рубца правой грудной железы участок уплотнения 4 × 3,2 *см*. В верхнем отделе уплотнения более четкий узелок в 2 *см*. В обоих подмышечных впадинах имеются плотноватые лимфоузлы, размером 0,75 *см*. Через 2 месяца (24 VIII) в правой грудной железе устанавливается: опухолевое образование несколько меньшей величины, чем в предыдущем осмотре — 2,5 × 3,25 *см*; лимфатические подмышечные узлы имеют мягкую консистенцию. 2 IX производится радикальная операция — иссечение кожного рубца на правой грудной железе. Удален участок уплотнения в области рубца. Гистологический диагноз: солидный рак. Спрашивается, оказал ли в этих условиях шизотрипанный антибиотик действие на злокачественные клетки солидного рака. Цитологический анализ показывает, что под влиянием лечения число митозов несколько уменьшилось, было 17 на 100 полей зрения, а стало 13, одновременно несколько уменьшился размер ядер опухоли, — был 13,6, а стал 12,2. О благоприятном сдвиге в состоянии опухоли свидетельствуют (табл. 1) и другие количественные показатели (Q%, ½, C%, M_0); наконец, весьма значительно увеличилось ядерно-ядрышковое отношение. Это показывает, что под влиянием препарата в клетках солидного рака произошли некоторые благоприятные сдвиги. Больная продолжала получать инъекции препарата и через 10,5 месяцев (22 II) при осмотре установлено: рубец в хорошем состоянии, очагов уплотнения отметить не удается. В левой подмышечной впадине лимфоузел исчез, в правой впадине лимфоузел 0,5 × 0,75 *см*, подвижный (наблюдение 36).

III. Больная П-ова. При поступлении установлено: в правой грудной железе участок уплотнения 4 × 3,5 *см*; в центре этого участка уплотнение фиброзной консистенции 1,5 *см* в диаметре; в правой подмышечной области лимфоузел 1 × 0,5 *см*, в левой подмышечной области лимфоузел 0,5 *см* в диаметре. Клинический диагноз: *рак правой грудной железы II стадии* (3 II)). 10 II произведена биопсия, причем иссечен участок опухоли размером 0,5 × 0,5 *см*. Патогистологический диагноз: *солидный рак*. Одновременно с биопсией, как и у всех далее описанных больных, начато лечение шизотрипанным препаратом. Размеры опухоли остаются без изменения (4 × 3,5 *см*). Через 22 дня после начала лечения произведена частичная резекция паренхимы железы вместе с опухолью. Одновременно удален лимфатический узел размером в 1 *см*. Патогистологический диагноз удаленной опухоли: рак, частью солидного, частью скиррозного типа. Цитологический анализ показал, что под влиянием даже кратковременного применения препарата в клетках раковой опухоли произошли заметные изменения. Размеры ядер заметно уменьшились, — средний размер ядер в 1-й биопсии 12,7; размер ядер после 22-дневного применения препарата — 10,2. Число митозов снизилось: было 35, стало 18. О благоприятном сдвиге в состоянии опухоли свидетельствуют (табл. 1) и другие количественные показатели (Q%, M_0), увеличение ядерно-ядрышкового отношения, а также сдвиг влево вариационных кривых ядерных размеров раковых клеток (рис. VIII). При последующих осмотрах в течение 13 месяцев признаков рецидива, метастазов не отмечалось. Лимфоузлы не пальпируются, рубец находится в хорошем состоянии. За 13 месяцев лечения больная, имевшая рак грудной железы II стадии с резко выраженными лимфатическими подмышечными узлами и подвергавшаяся нерадикальной операции, была признана, — конечно, на данной стадии —

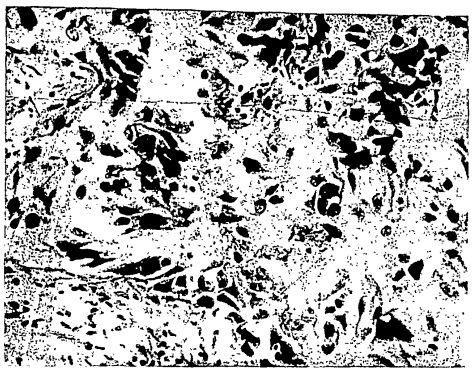


Фото 90. Опухоль больной Г. после лечения. Участки атрофии раковых клеток

Фото 91 Плоскоклеточный рак губы больной К. после лечения, проникновение полибласта в глубь раковой ткани, вокруг полибласта — зона растворения, большое увеличение

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Фото 92 Дегенерирующие раковые жемчужины, окруженные полибластами, опухоль больной К. после лечения, малое увеличение

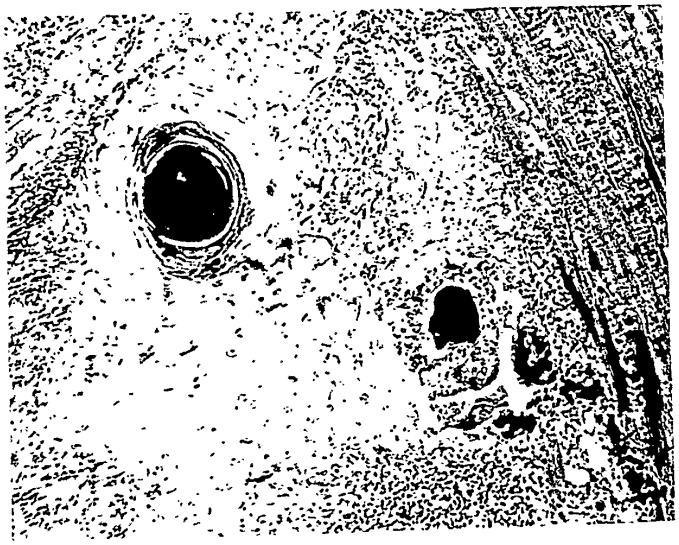


Фото 93 Дегенерирующие раковые жемчужины, окруженные полибластами, опухоль больной К. после лечения шизотрипанным препаратом, малое увеличение

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

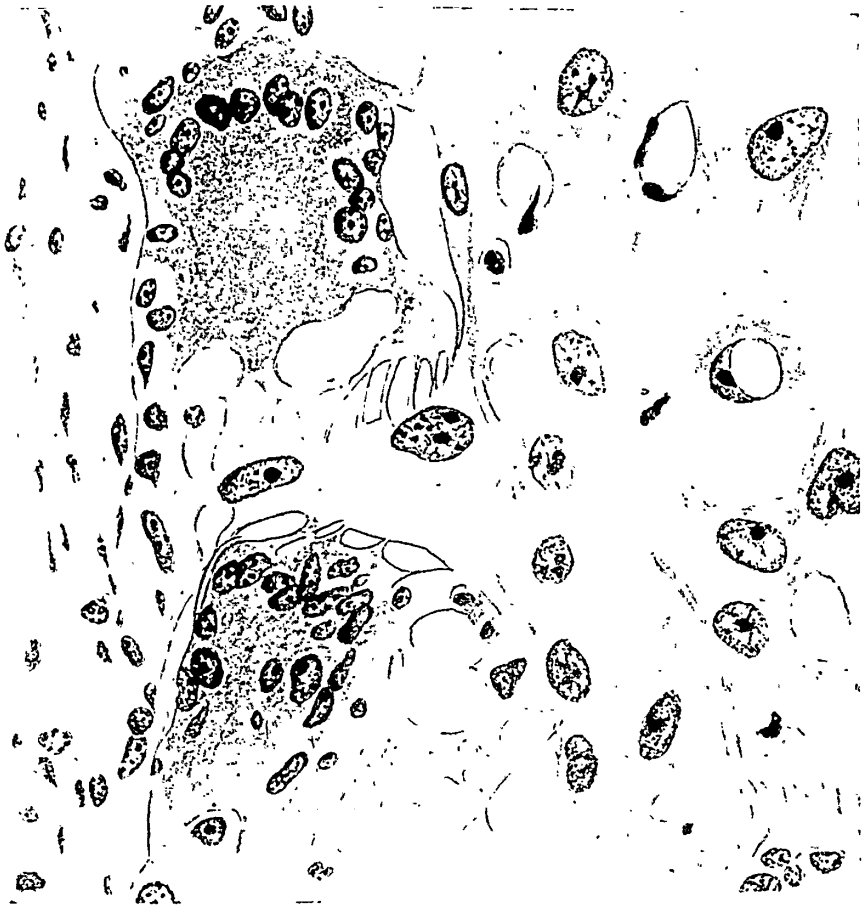


Рис 94 Полибласты в участке леченного плоскоклеточного рака губы больной К; рисунок при большом увеличении

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

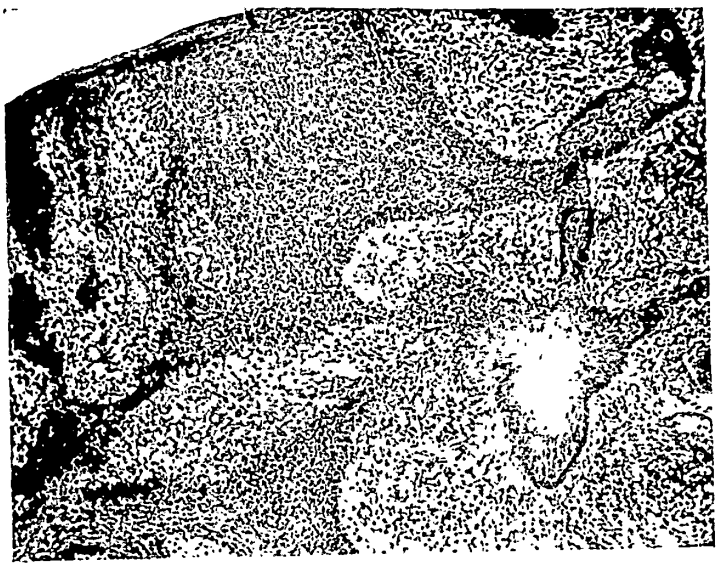


Фото 95 Опухоль губы больной С до лечения Плоскоклеточный ороговевающий рак с обильной инфильтрацией соединительно-тканной основы

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Рис 96 Опухоль больной С после лечения. Полибласты, лизирующие раковую ткань, рисунок при большом увеличении

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

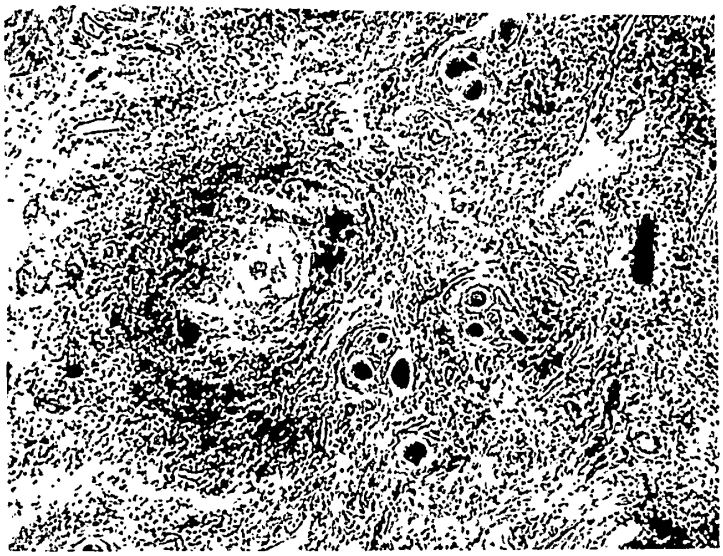


Фото 97. Опухоль больного Л — плоскоклеточный ороговевающий рак губы — после лечения На месте бывшей опухоли видна картина рубцевания с явлениями процесса диффузной лимфо гистиоцитарной инфильтрации и гранулемой инородных тел

Фото 98 Опухоль больного Л после лечения Видна гигантская гранулема инородных тел, большое увеличение

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

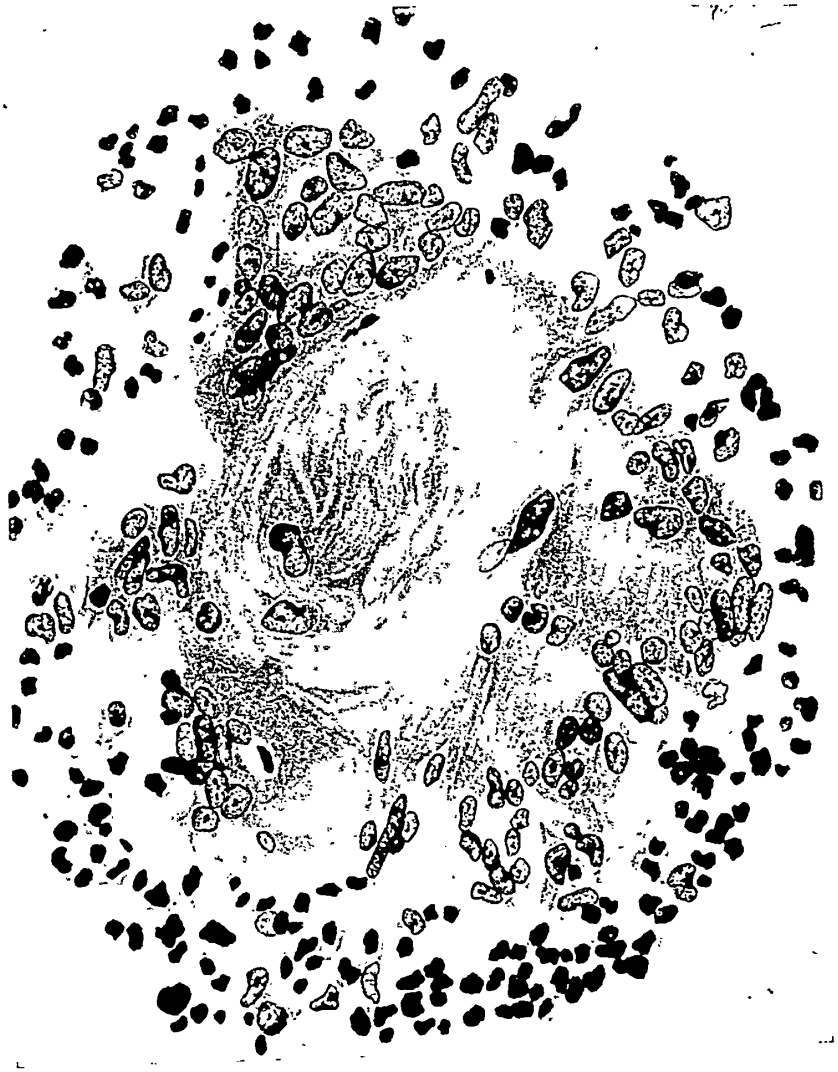


Рис 99 Участок ткани на месте излеченной шизотрипанным препаратом опухоли больного Л В глубине дермы виден узелок, центральная часть которого состоит из ороговевших чешуек, окаймленных валом гигантских клеток, а периферия — из нескольких рядов лимфо-гистиоцитарных элементов, рисунок при увеличении × 600

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Рис 99б Участок ткани на месте бывшего рака губы больного Л Видны макрофаги и лимфоциты вокруг бесформенного остатка раковой жемчужины, рисунок при увеличении × 600

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

практически здоровой. Это положение не изменилось и по истечении 27 месяцев (наблюдение 37).

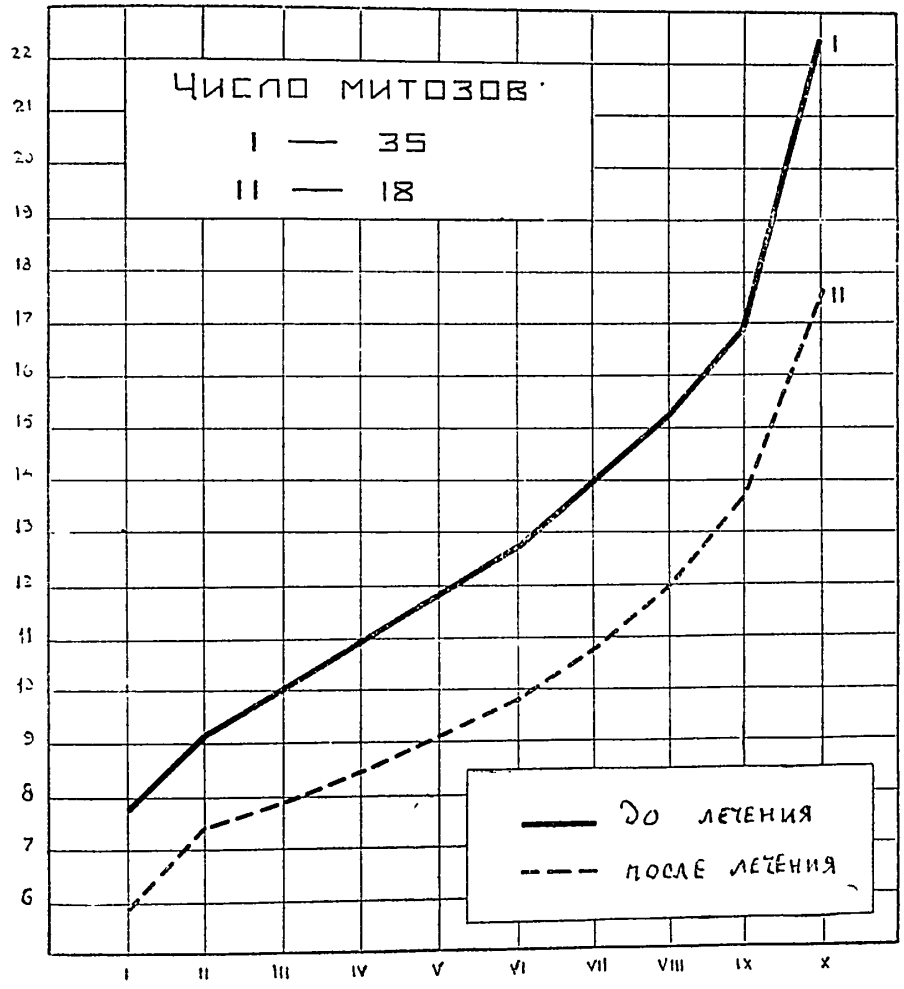


Рис VIII Изменение размеров ядер опухоли больной П-овой в процессе лечения шизотрипанным препаратом

IV. Больная Р-нч. Клинический диагноз. *рак левой грудной железы II—III стадии.* Биопсия: иссечение лимфоузлов из левой подмышечной области; патогистологический диагноз: *солидный рак с участками распада.* После месяца лечения операция: удаление опухолевого узла; патогистологический диагноз: мультиформный рак с чередованием участков медулярного и скиррозного характера. Спрашивается, какие изменения произошли в раковых клетках, этой далеко зашедшей в своем развитии опухоли, в результате одного месяца лечения шизотрипанным препаратом. Цитологические наблюдения показывают: уменьшение ядерных размеров с 32,9 до 27,6, уменьшение ядрышек с 2,5 до 2,0. Одновременно происходит увеличение ядерно-ядрышкового отношения в клетках опухоли (было 13,2, стало 13,8). Таким образом, имеется ряд цитологических признаков,

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

объективно показывающих влияние шизотрипанного препарата на свойства раковых клеток, следствием чего были определенные изменения в цитологии клеток, которые, в своей совокупности, надо оценивать как явления положительные (наблюдение 38).

V. Больная Щ-ева. При осмотре установлено: в левой грудной железе на фоне фиброзной мастопатии плотный узел 2,5 × 2,5 × 3 *см* с выступом в виде шипа. Клинический диагноз: *рак грудной железы II стадии*. 21 V произведена биопсия. Патогистологический диагноз: *рак, местами мозговидного, местами скиррозного характера*. Через три месяца при осмотре больной установлено: соответственно рубцу в левой грудной железе имеется уплотнение 4 × 3 *см*; одновременно установлено наличие лимфоузлов в обоих подмышечных впадинах — 0,75 × 0,5 *см*, по два с каждой стороны. На следующий день после осмотра была произведена операция иссечение опухолевого узла в пределах макроскопически здоровых тканей. Гистологический анализ операционного материала: мультиформный рак с преобладанием скиррозных участков. Естественно, возникает вопрос: можно ли при цитологическом анализе установить какие-либо сдвиги в состоянии злокачественных клеток под влиянием биотерапевтического вмешательства. Наблюдения показали, что в опухоли больной произошли следующие изменения: уменьшились размеры ядер — с 9,9 до 7,4, уменьшилось несколько число митозов — с 13 до 7. Эти данные показывают, что операция — удаления опухоли в пределах макроскопически здоровых тканей — была произведена в момент, когда в опухоли наметились цитологически благоприятные сдвиги, выражавшиеся как в в уменьшении ядер, так и в уменьшении числа митозов. Дальнейшее наблюдение над больной показывает, что в течение 10 месяцев каких-либо тревожных явлений наблюдать не удается. Рубец после операции в хорошем состоянии, очагов уплотнения в грудной железе отметить не удается, а лимфоузел, имевшийся до операции, не прощупывается. Эти данные позволяют думать, что шизотрипанный препарат оказал определенное действие на течение злокачественного процесса у больной Щ-евой.

VI. Больная О-гова. При поступлении в клинику: в левой грудной железе опухоль 3,4 × 1 *см*; в левой подмышечной области несколько плотных лимфоузлов. Клинический диагноз *рак левой грудной железы II стадии*. Биопсия (8 III): патогистологический диагноз: *аденокарцинома и солидный рак*. Затем опухоль несколько увеличивается (4 × 3 *см*), производится операция (8 VI): иссечение опухоли с окружающей ее клетчаткой и иссечение лимфоузлов из левой подмышечной области; патогистологический диагноз: аденокарцинома и солидный рак. 19/V, т. е. через 14 месяцев, в левой грудной железе уплотнение — 2,5 *см* в диаметре; проводится радикальная операция; патогистологический диагноз: солидный рак местами скиррозного характера Цитологический анализ показывает, что за время лечения произошли следующие изменения раковых клеток: закономерное уменьшение среднего размера ядер 15,2 → 12,7 → 7,8 (рис. IX); вариационные кривые размеров ядер значительно сдвигаются влево (рис. X), что является признаком благоприятным; но все же остаются многовершинными, что характерно для злокачественных тканей; число митозов 8 → 36 → 12, т. е. сперва наблюдается увеличение числа митозов, затем снижение (табл. 1, см. $Q\%$, Σ, M_0) (наблюдение 40).

* * *

Сдвиги в свойствах клеток, наблюдаемых при раке грудной железы, имеют место и при других типах злокачественных опухолей. Это следует из рассмотрения следующих случаев.

VII. Больная Е-ева. Клинический диагноз: *рак кожи наружных половых органов*. Биопсия; патогистологический диагноз: *плоскоклеточный ороговевающий рак с обширной круглоклеточной инфильтрацией*

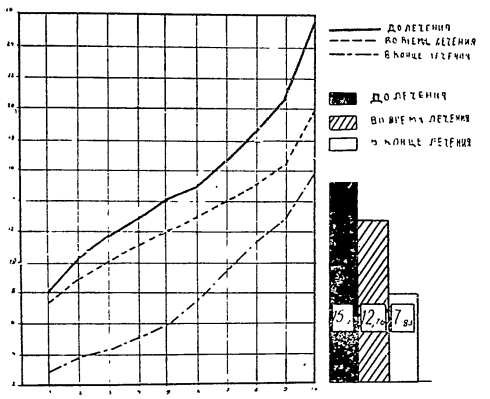


Рис. IX. Изменение размеров ядер опухоли больной О-говой в процессе лечения шизотрипанным препаратом

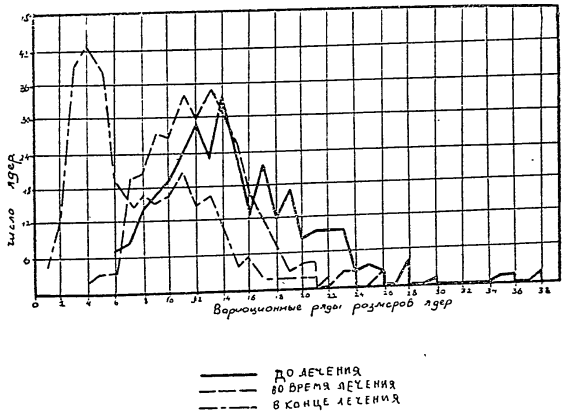


Рис. X. Вариационные кривые размеров ядер опухоли больной О-говой до лечения шизотрипанным препаратом и во время лечения

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

стромы. После месяца лечения опухоль была удалена; патогистологический диагноз: плоскоклеточный ороговевающий рак. Цитологический анализ устанавливает уменьшение среднего размера ядер (25,1 → 20,1),

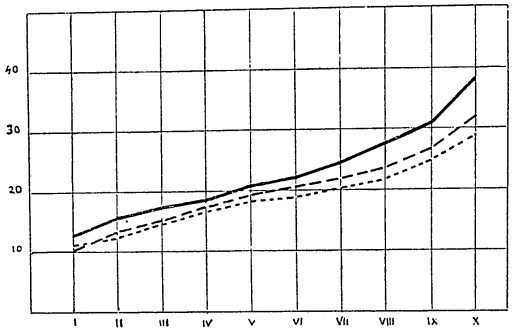


Рис. XI Постепенное уменьшение размеров ядер опухоли больной Р-банд в процессе лечения шизотрипанным препаратом

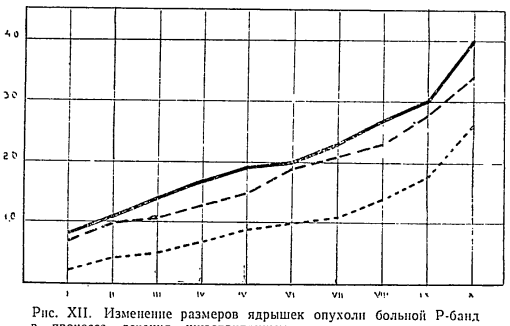


Рис. XII. Изменение размеров ядрышек опухоли больной Р-банд в процессе лечения шизотрипанным препаратом значительное уменьшение ядрышек

уменьшение среднего размера ядрышек (3,2 → 2,6), сдвиг влево вариационных кривых ядерных размеров (наблюдение 41).

VIII. Больная Р-банд. Клинический диагноз: *рак прямой кишки III стадии*: опухоль инфильтрирует ¾ окружности прямой кишки, края опухоли изъязвлены. Биопсия (20 VIII); патогистологический диагноз: *аденокарцинома*. После 3,5 месяцев лечения операция: удаление опухоли прямой кишки; патогистологический диагноз: аденокарцинома с явлениями хронического грануляционного воспаления в строме. После опера-

ции больная получала препарат еще 12 месяцев. Последний осмотр через 15 месяцев после операции: уплотнений не обнаружено, лимфоузлы паховые не увеличены. В нашем распоряжении был материал, полученный

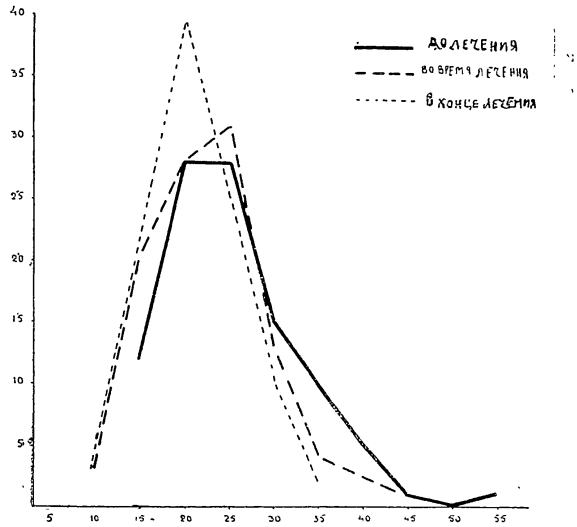


Рис XIII. Вариационные кривые размеров ядер опухоли больной Р-банд до лечения и в процессе лечения шизотрипанным препаратом

при двух последовательных биопсиях и операции. Цитологический анализ позволяет установить изменения, происшедшие в раковых клетках в период 3,5 месяцев протекших между биопсией и операцией: средние размеры ядер заметно уменьшились 22,6 → 20,1 → 18,9, средние размеры ядрышек клеток опухоли в процессе *резко уменьшились* (2,0 → 1,8 → 0,9); очень четко возрастает ядерно-ядрышковое отношение (11,3 → 11,1 → 21), *приближаясь к нормальным показателям*. Однако вариационные кривые ядерных размеров относительно мало сдвигаются влево, а число митозов хотя и значительно уменьшается, но все же остается высоким (рис. XI, XII, XIII); наблюдение 42.

IX. Больная В-льева. Поступила на лечение после того как у нее была полностью удалена матка с придатками и опухоль в заднем дугласовом пространстве; полностью удален сальник (20 VI). Патогистологический диагноз: *папиллярный рак яичников*, метастазы в сальнике того же вида. Клинический диагноз при начале лечения: *рецидив рака* (30 VII). В нашем распоряжении был материал от операции (20 VI), биопсии (7 III) и второй операции 1 IX (удаление опухоли в малом тазу); патогистологический диагноз: солидный рак. Гистологическое ис-

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

следование, в этом крайне тяжело протекавшем случае, не давало ответа на вопрос о влиянии препарата на опухоль. Цитологическое же исследование показывает закономерное снижение числа митозов 11 → 4 → 0, последовательное уменьшение размеров ядер раковых клеток 8,3 →

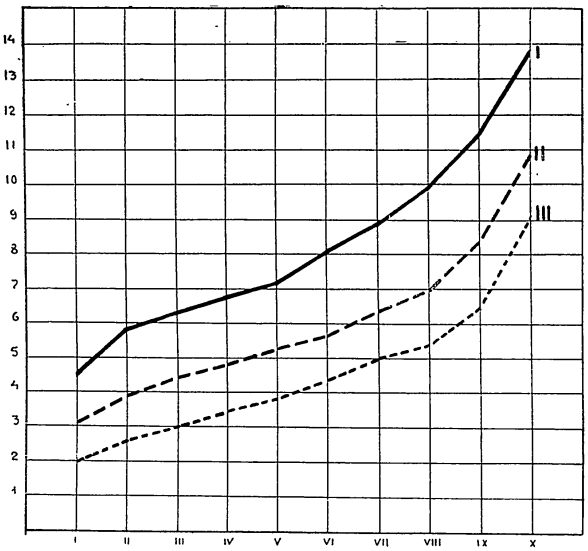


Рис XIV. Изменение размеров ядер опухоли больной В-ьевой в процессе лечения шизотрипанным препаратом

6,6 → 4,6; об этом же говорит сравнение кривых ядерных размеров раковых клеток; не менее показателен сдвиг влево вариационных кривых ядерных размеров клеток опухоли в процессе лечения (рис. XIV, XV), однако многовершинный характер кривых остается неизменным, что отражает полиморфизм ядерных размеров, характерный для злокачественных новообразований (наблюдение 43).

Аналогичные наблюдения над больной Т-овой приведены на табл. 1.

Таблица 1

Фамилия больных	Возраст	Патогистологический диагноз	Длительность лечения	Ядро					Ядерно-плазменное отношение	Число митозов на 100 полей зрения
				n	$M \pm m$	$Q\%$	$\sigma \pm m_\sigma$	$C\% \pm m_c$	M_0	
Т-ова	55	аденокарцинома		300	16,17±0,332		5,75±0,217	35,5% ±1,34	12,0—13,0	72
		аденокарцинома	8 мес.	300	13,59±0,254	18,9%	4,4 ±0,166	32,3% ±1,22	11,0—12,0	19
О-ова	44	аденокарцинома и солидный рак		300	15,2 ±0,302		5,23±0,198	34,4% ±1,3	13,0—14,0	8
			3 мес	300	12,7 ±0,211	19,1%	3,65±0,138	28,6% ±1,08	12,0—13,0	36
		солидный рак, местами скирр	11 мес	300	7,83±0,213	61,6%	4,14±0,156	52,8% ±2,0	3,0 - 4,0	12
П-ова	47	солидный рак		300	12,7 ±0,232		3,59±0,149	28,2% ±1,07	9,0—11,0	35
		солидный рак, местами скирр	23 дня	300	10,27±0,2	23,7%	3,41±0,127	33,2% ±1,25	7,0—9,0	18
		солидный рак		300	13,63±0,218		3,78±0,143	27,7% ±1,04	12,0—14,0	17
К-ова	50	скирр, местами солидный рак	4 мес.	300	12,25±0,19	11,2%	3,31±0,125	26,9% ±1,01	10,0—12,0	13

n — число всех вариантов; M — среднее арифметическое, m — средняя ошибка дает возможность судить с определенной вероятностью о пределах отклонений различных средних арифметических M_1, M_2 M_3... от общего M всей совокупности; σ — квадратическое отклонение дает представление о характере и размахе варьирования; M_0 — мода: наиболее частая встречаемость; $Q\%$ — изменение в % от первоначальной величины; $C\%$ — вариационный коэффициент: показатель пестроты или выравненности.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Сопоставляя цитологические наблюдения над десятью опухолями здесь описанных больных, леченных шизотрипанным препаратом, мы видим, что в каждой из этих опухолей можно установить *объективно регистрируемые* цитологические изменения. В своей совокупности, эти изменения указывают на то, что процессы в клетках леченных опухолей протекают как бы *в обратном направлении*, по сравнению с тем, что имеет место при малигнизации нормальных клеток. Эту *первоначальную стадию* изменения опухолей под влиянием биотерапевтического вмешательства можно назвать *стадией обратного развития злокачественных клеток*. В дальнейшем при анализе гистологических и биохимических наблюдений мы постараемся еще больше обосновать это положение. При более эффективных результатах биотерапевтического воздействия наступает вторая стадия, при которой, вслед за изменениями раковых клеток, происходит изменение стромы опухоли и изменение реакции клеток защитной системы—явления, предшествующие канцеролитической реакции. Наконец, надо указать, что приведенные здесь наблюдения доказывают, что понятия клинической рефрактерности и цитологически регистрируемой рефрактерности к биотерапевтическому вмешательству не совпадают. Раковые клетки гораздо более чувствительны к действию шизотрипанного препарата, чем это можно было судить по одним клиническим данным.

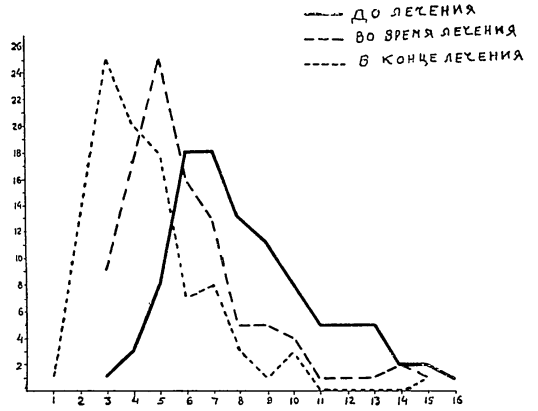


Рис XV Вариационные кривые ядер опухоли больной В-ьевой до лечения, во время лечения и по окончании курса введения шизотрипанного препарата

Прежде чем подвести итоги наблюдениям над этой группой опухолей, надо предварительно рассмотреть два вопроса. Не имели ли места аналогичные или сходные изменения цитологического порядка в опухолях больных, у которых раковая болезнь явно прогрессировала? Так как мы не могли найти ответа на этот вопрос в литературе, то нам пришлось подвергнуть цитологическому исследованию опухоли 15 больных, у которых применение шизотрипанного антибиотика было определенно неэффективным, раковый процесс, по заключению клиницистов, прогрессировал, как и до начала инъекций, и в силу этого больные были подвергнуты оперативному лечению. Опухоли были различного типа: аденокарцинома, скирр, солидный рак, мультиформный рак, плоскоклеточный рак, гигантоклеточная саркома, базалиома. Между первым и вторым цитологическим исследованием промежуток времени был различный: от 20 до 90 дней. Итог всех этих наблюдений: 1) размеры ядер, как правило, несколько увеличиваются; 2) число митозов не изменяется или несколько возрастает. В тех случаях, где были изучены не только ядра, но и ядрышки, вариационные кривые ядер и ядрышек, там было установлено, что ядерно-ядрышковое отношение уменьшилось, т. е. ядрышки увеличивались больше ядер, что является *признаком малигнизации*; одновременно сдвиги вправо вариационных кривых ядерных и ядрышковых размеров также свидетельствовали об ухудшении картины ракового процесса. На фоне этих наблюдений еще более резко выступает значимость тех положительных изменений в ядрах, ядрышках, или в числе митозов и т. д., которые были нами установлены в вышеописанной первой группе 10 раковых больных. Второй вопрос, который законно может быть задан читателем: в какой мере достоверны, с точки зрения биометрии, те положительные цитологические изменения, которые были нами установлены в изученных опухолях. Считая этот вопрос весьма важным, мы обратились с просьбой к трем видным специалистам в области биометрии — доценту П. И. Зенкевичу, зав. лабораторией вариационной статистики доктору биол. наук М. В. Игнатьеву и проф. Я. Я. Рогинскому — дать свое заключение по представленному материалу. Их заключение: «Численность клеток в каждой биопсии совершенно достаточна для надежных статистических выводов. Метод обработки материала не вызывает сомнения с точки зрения вариационной статистики. Найденные различия между биопсиями, произведенными до и после действия препарата следует считать статистически достоверными». Установленные нами факты позволяют сделать ряд выводов. Прежде всего отметим: применение некоторых количественных методов при цитологическом исследовании дает возможность учитывать и оценивать такие изменения, которые не улавливаются нашими повседневными гистологическими и цитологическими методами. Эти изменения являются первоначальными, исходными. Для них характерно и то обстоятельство, что они не влекут обязательно последующих изменений в злокачественной ткани вплоть до резко выраженной «стадии канцеролитической реакции». Наблюдения позволяют полагать, что в том случае, *когда эти изменения клеток не достигли определенного уровня, то они обратимы*. Все это показывает, что не только нормальные, но и раковые клетки обладают пластичностью, в силу которой цитологические признаки малигнизации могут ослабляться или даже полностью исчезать (в пределах доступных для цитологического анализа) и, наоборот, при изменении условий вновь проявляться и усиливаться. Первую стадию изменений раковых клеток под влиянием шизотрипанного антибиотика можно назвать стадией «обратного развития злокачественных клеток». Среди наиболее характерных явлений процесса обратного развития раковых клеток под влиянием шизотрипанного препарата надо отметить следующие: а) закономерное уменьшение ядерных размеров; это явление с несомненностью свидетельствует об изменении уровня, а может быть, и характера обмена веществ клеток опухоли (как это доказано для нормальных клеток в ряде цитофизиологических работ); б) закономерное уменьшение размеров ядрышка и увеличение ядерно-ядрышкового отношения и что является следствием глубоких морфо-физиологических сдвигов в злокачественных клетках,

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

в) последовательное падение числа делящихся клеток — еще одно свидетельство изменения характера обмена веществ, так как всякое деление клеток связано с интенсивным синтезом протеинов. Это последнее соображение находит серьезное обоснование не только в отдельных наблюдениях над опухолями леченных больных, но и в специальных опытах с действием шизотрипанного препарата на спонтанные опухоли мышей. Эти опыты, как будет показано ниже, выяснили, что под влиянием шизотрипанного препарата происходит значительное уменьшение рибонуклеиновой кислоты в раковых клетках. Так как имеется достаточно оснований считать, что существует тесная связь между количеством рибонуклеиновой кислоты и уровнем белкового синтеза в клетке, то приведенные наблюдения убедительно показывают: под влиянием шизотрипанного препарата нарушается интенсивный белковый синтез, необходимый для роста и размножения клеток, и тем самым выключается важнейший фактор быстрого роста и размножения злокачественных клеток. На основе анализа опухолей этой группы больных мы можем сделать вывод: *объективно регистрируемые цитологические изменения при лечении шизотрипанным препаратом могут наступать раньше клинически устанавливаемого улучшения.*

Б. Гистологический и цитологический анализ опухолей, удаленных на разных этапах положительного биотерапевтического воздействия

Вполне понятно, что наиболее показательными явились исследования опухолей, находившихся на различных этапах регрессии. Только такие наблюдения могли бы дать наиболее четкое представление о закономерностях реакции злокачественных клеток на биотерапевтическое воздействие. Но накопление этого материала в клинике наталкивалось на известные трудности. Они заключались в следующем. Если опухоль подвергалась в процессе биотерапии обратному развитию, то, естественно, было стремление довести этот процесс до конца, так как в первоначальном периоде изучения биотерапевтического метода это являлось самым важным. Поэтому опухоль в успешных случаях биотерапии, как правило, оперативно не удалялась. Доведенный же до конца процесс регрессии, как мы увидим далее, завершался формированием рубцовой ткани на месте бывшей опухоли, без каких бы то ни было остатков злокачественного поражения, или в виде лишь бесструктурных следов его распада.

Гистологический анализ случая базалиомы

Нами была исследована опухоль больного М-ева до и после лечения. Клинический диагноз — *рак кожи шеи*; гистологический — *базальноклеточный рак с наклонностью к ороговению.* Размер опухоли $2,5 \times 2$ *см*, в центре опухоли язва $1,5 \times 0,5 \times 0,3$ *см*. С 4 сентября 1947 г. было проведено 77 инъекций. В результате лечения опухоль *несколько* уменьшилась ($2 \times 1,4$ *см*), а язва сократилась до $0,4 \times 0,2 \times 0,1$ *см*. Клинически этот случай следовало трактовать как случай слабого положительного действия шизотрипанного препарата (фото 81, рис. XVI); наблюдение 44.

16 декабря 1947 г. опухоль была иссечена. Гистологическое исследование иссеченной опухоли: по краю препарата в одном участке в глубине соединительно-тканной основы встречаются в небольшом количестве тяжи клеток базального типа, пронизывающие соединительную ткань на довольно значительную глубину (до слоя жировой клетчатки); кое-где опухолевые клетки концентрически наслаиваются друг на друга и ороговевают; в районе опухолевых тяжей наблюдается разрастание молодой соединительной ткани, среди которой заложены остатки атрофирующихся

раковых тяжей; здесь же обнаруживаются скопления воспалительного характера. Так как общегистологические изменения не были достаточно показательны, то было начато изучение ядер раковых клеток до и после лечения. При этом оказалось, что ядра клеток опухоли после лечения *уменьшились.* Подробные кариометрические наблюдения показали, что не только уменьшились средние размеры, но в каждом размерном классе ядер произошел сдвиг в сторону уменьшения, что, в известной мере, является признаком нормализации клеток. Здесь мы встречаемся с весьма интересным цитофизиологическим явлением, с которым при дальнейшем анализе опухолей, леченных шизотрипанным препаратом, нам придется встретиться еще не раз. Биологическое и прогностическое значение уменьшения ядер никак нельзя недооценивать.

Рис. XVI. Курс инъекций шизотрипанного препарата и размеры опухоли у больного М. (схема)

Гистологический анализ пяти случаев рака молочной железы

1. Больная Ш-на, 65 лет. Клинический диагноз — *рак грудной железы II стадии*, размер опухоли $3,5 \times 4$ *см*. В левой подмышечной области два плотных лимфатических узла (один $2 \times 1,5$ и $1,5 \times 1$ *см*). 23 марта 1948 г. произведена биопсия опухоли и начато лечение. При гистологическом исследовании биопсированного кусочка обнаружено следующее: «Соединительно-тканная основа и жировая клетчатка пронизаны компактными, резко атипическими тяжами, узлами и небольшими комплексами эпителиальных клеток, резко анапластического характера, с митозами в некоторых клетках и некрозом части узлов. Строма инфильтрована круглыми клетками; диагноз: *рак*» (проф. Я. Л. Рапопорт). На протяжении первых недель после биопсии опухоль достигла размеров $4,5 \times 3,5$ *см*, т. е. стала больше, чем до биопсии. Но на 42-й день от начала курса инъекций опухоль уменьшилась до 3×3 *см* (лимфатические узелки без изменения). Такое состояние опухоли оставалось без изменения в течение сле-

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

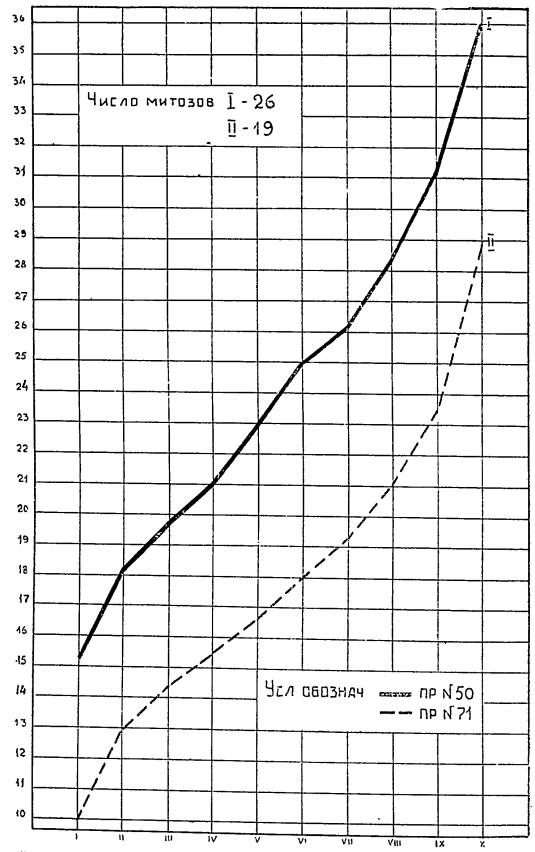


Рис. XVII. Сравнение средних размеров ядер опухоли больной Ш. до (I) и после (II) лечения. Видно значительное уменьшение размеров ядер злокачественных клеток под влиянием шизотрипанного препарата

дующих 6 недель. Консистенция опухоли стала мягче. Но в июне месяце участок уплотнения увеличился до размера 4,5 × 4 *см*. В связи с этим

больной 25 июня была произведена сегментарная резекция железы с удалением подмышечных лимфатических узлов.

При гистологическом исследовании удаленной опухоли профессор Я. Л. Рапопорт установил: «В фиброзно-волокнистой ткани имеются различной величины и формы полости, содержащие рыхлые комплексы раковых клеток. Встречаются поля *с картиной атрофии раковых клеток*, состоящие из тонковолокнистой ретикулярной сетки, в которой обнаруживаются лишь *разрозненные атрофирующиеся раковые клетки и рыхлая круглоклеточная инфильтрация*. Встречаются значительные *участки полного опустошения раковых клеток*, состоящие только из волокнистой стромы, пронизанной лимфоидными элементами (микрофото). Помимо этого встречаются единичные мелкие гнезда раковых клеток, с отложением в них известковых конкрементов. Лимфатический узел почти сплошь пронизан компактными массами раковых клеток без признаков атрофии» (фото 82, 83, 84, 85, 86); наблюдение 45.

При сопоставлении гистологических картин опухоли до лечения и после лечения, естественно, возникает мысль о том, как связаны отмеченные тканевые изменения с изменением свойств самих раковых клеток. Для цитолога такие сдвиги легче всего учесть, изучая интенсивность деления и учитывая размеры ядер.

Поэтому были проделаны подсчеты числа митозов до и после лечения, а также проведено измерение размеров ядер до и после лечения. До лечения на сто полей зрения микроскопического препарата число митозов было равно 74; после лечения число делящихся клеток уменьшается: на сто полей зрения мы находим 49 митозов. Таким образом, можно считать, что скорость роста опухоли несколько замедлилась под влиянием шизотрипанного препарата. Более значительные изменения под влиянием лечения произошли в размерах ядер раковых клеток. Если до лечения средний размер ядер раковых клеток равнялся 25,2 планиметрических единиц, то после лечения размер ядер заметно уменьшается — до 18 планиметрических единиц (рис. XVII).

Как падение митотического индекса, так и уменьшение размеров ядер трактуется весьма многими авторитетными патогистологами, работающими в онкологии, как явления весьма положительные и для прогноза и для оценки терапевтического вмешательства. Особо надо отметить, что явления падения числа митозов и ядерных размеров происходило в тесной связи с общегистологическими изменениями. Таким образом, мы обязаны считаться с объективно регистрируемыми морфологическими изменениями, установленными в данном случае в опухолевой ткани под влиянием биотерапии.

По сравнению с двумя предыдущими случаями мы должны отметить у больной Ш. более значительные и более глубокие гистологические и цитологические изменения. Однако значимость приведенного единичного наблюдения можно научно оценить только *в совокупности* с дальнейшими гистологическими наблюдениями, проведенными как на клиническом материале, так и на материале спонтанных и перевивающихся опухолей лабораторных животных. Поэтому не будем спешить с выводами, а станем терпеливо изучать собранные наблюдения.

2. Больная Г-на, 56 лет. Поступила в клинику 21 мая с диагнозом: *рак левой грудной железы III стадии*. Размеры опухоли до лечения: 7 × 5,5 × 6 *см*; опухоль хрящевой консистенции. В подмышечной впадине два опухолевых узла. 25 мая произведена биопсия и начато лечение. Кусочек опухоли, удаленный при биопсии, был изучен проф. Я. Л. Рапопортом, который дал следующее заключение: «При исследовании удаленной опухоли обнаружена картина *солидного рака*. Обнаружены резко

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

полиморфные ячейки раковых клеток, заложенные в волокнистой строме, в общем, слабо развитой, что придает раку характер мозговидного. В клетках много митозов. Встречаются в большом количестве обширные участки распада опухоли». К описанию, данному проф. Я. Л. Рапопортом, мы можем добавить следующее: границы раковых клеток четко не видны. Ядра округлые, светлые, *больших размеров с крупными ядрышками*. Средний размер ядра равен 34,3 планиметрических единиц (фото 87—90, рис. XVIII); наблюдение 46.

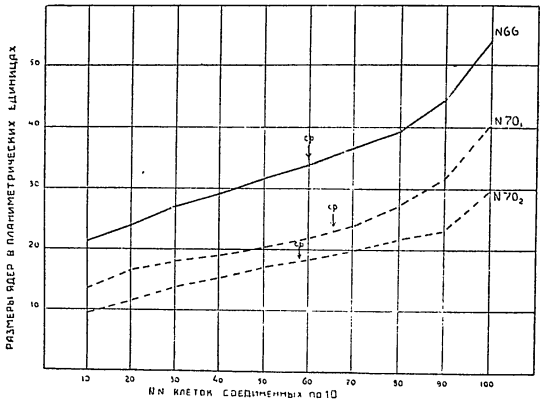


Рис. XVIII. Сравнение размеров ядер раковой опухоли больной Г. до (66) и после лечения (70_1 и $_2$), под влиянием лечения шизотрипанным препаратом произошло значительное уменьшение размеров ядер

Опухоль быстро растущая. На 100 полей зрения установлено 266 митозов, из них в стадии:

профазы	6
метафазы	230
анафазы	25
телофазы	5

Характер расположения клеток — *сплошными массивными, большими гнездами*, отделенными друг от друга довольно широкими соединительно-тканными прослойками Соединительная ткань опухоли содержит в основном фибробластические элементы, немного гистиоцитов. В окружающей соединительной ткани — клетки раздражения в небольшом количестве. В опухолевой ткани местами большие участки некроза. Кровеносных сосудов мало. После 25 инъекций препарата (31 330 единиц) 25 июня произведена радикальная операция — удаление левой грудной железы и лимфатических узлов из подмышечной впадины. При гистологическом исследовании удаленной опухоли обнаружена общая картина солидного рака, но в отличие от *первой биопсии, со значительными участками атрофии раковой ткани, состоящими из тонковолокнистой стромы, богатой* вытянутыми ядрами, в которой рассеяны в небольшом количестве атрофированные раковые клетки. В раковых ячейках клетки расположены

более рыхло, чем в материале первой биопсии. *Обращают на себя внимание изменения формы клеток, среди которых много вытянутых, что напоминает картину мезенхимопластики эпителия.* Обнаружены атипические митозы *в небольшом количестве* (заключение проф. Я. Л. Рапопорта).

К описанию, сделанному проф. Я. Л. Рапопортом, можно добавить, что нами установлены в опухоли больной Г. следующие изменения, происшедшие после проведенного курса лечения шизотрипанным препаратом.

Число митозов в опухолевой ткани *резко снизилось*. На 100 полей зрения установлен 41 митоз, из них в стадии:

профазы	0
метафазы	34
анафазы	6
телофазы	1

Таким образом, число митозов *снизилось* в 6,4 раза.

Размеры ядер значительно изменились: средний размер ядер уменьшился до 23,4 (в планиметрических единицах). Отношение размеров ядер, взятых до лечения, к ядрам, взятым после лечения, равно —1,42: произошло *существенное уменьшение ядер*. Одновременно изменилась и структура ядер. До лечения ядра на препаратах светлые с *крупными ядрышками* (одно-два ядрышка), после лечения ядра окрашиваются по-иному гематоксилином (более темно), а *ядрышки* во многих ядрах отсутствуют или же очень малы.

Изменения в опухоли не ограничиваются резким снижением числа митозов и уменьшением размеров и структуры ядер. *Изменилось и гистологическое строение опухоли:* во многих местах раковые клетки расположены рыхло, разрозненно, четко ограниченно друг от друга, клеточные границы хорошо видны (фиг. 89, 90).

Изменились не только раковые клетки, но и ткань стромы: соединительная ткань содержит много гистоцитов, лимфоцитов, и клеток раздражения. Таким образом в леченной опухоли больной Г. можно установить целый ряд *существенных и объективно регистрируемых изменений*. Сопоставление двух гистологических анализов, до и после лечения, показывает, что после лечения наблюдается:

1. Появление значительных участков атрофии раковой ткани.
2. Появление дискомплексации раковой ткани — явление, с которым мы очень часто встретимся в леченных спонтанных опухолях молочных желез животных.
3. Уменьшение размеров ядер раковых клеток; уменьшение числа и размеров их ядрышек; изменение окрашиваемости ядер.
4. Уменьшение числа митозов — момент, который заслуживает серьезного внимания.
5. Изменение клеточного состава соединительно-тканной стромы значительное увеличение числа гистиоцитов, появление заметного количества лимфоцитов и клеток раздражения.
6. Явление процесса мезенхиматизации раковой ткани; значение этого процесса — как четко положительной реакции под влиянием экспериментальных воздействий — недавно снова подчеркнули: Добровольская-Завадская и Нехорошева (1947): этот процесс мезенхиматизации «возникает в чисто-неопластической ткани, без видимой связи со стромой и ведет к более или менее распространенному замещению раковой ткани — соединительной тканью».

Одновременно клиницистами было констатировано, что больная, в результате инъекций переведена *из иноперабильного состояния в операбильное.*

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Если сравнить все *положительные сдвиги* в гистологии опухоли с тем, что было констатировано клиницистами, то значимость указанных фактов должна быть учтена в общем итоге наших морфологических, цитологических и гистофизиологических наблюдений.

В заключении описания случая больной Г., нельзя не сказать о следующем: внимание онколога не только и не столько должны остановить те сдвиги, которые объективно могут быть в этой опухоли установлены, а то обстоятельство, что шизотрипанный препарат мог оказать определенное влияние на злокачественный процесс так далеко зашедший, столь активно развивающийся и в столь поздней стадии.

3. Больная Т., 48 лет. *Рак правой грудной железы III стадии.* Величина опухоли 15 × 15 *см*. Опухоль спаяна с кожей на ограниченном участке (наблюдение № 47). 18 мая 1948 г. — биопсия с иссечением участка опухоли величиной 1,5 × 1 *см*. Одновременно начато лечение. При гистологическом исследовании биопсированного кусочка профессор Я. Л. Рапопорт записал: «обнаружена картина солидного рака по преимуществу мозговидного характера».

29 июня произведено радикальное удаление грудной железы. При исследовании различных участков опухоли установлено: «В отличие от предыдущей биопсии, наряду с обычно сформированными участками солидного рака, *обнаружены обширные поля атрофии и опустошения раковых клеток*, пронизанные небольшим числом лимфоидных клеток, подобно предыдущим случаям» (заключение проф. Я. Л. Рапопорта).

Еще более значительны гистологические и цитологические изменения под влиянием биотерапевтического воздействия мы находим при исследовании раковых опухолей молочной железы у больных П-ко и Л-ско.

4. Больная П-дько (наблюдение 28) приступила к лечению шизотрипанным препаратом в состоянии грозного рецидива после радикальной операции по поводу рака грудной железы: в области операционного поля началось высыпание быстро нараставшего числа раковых узелков, и к моменту поступления в клинику число этих узелков достигло 48. Один из узлов иссечен для патогистологического исследования: «обнаружена картина *рецидива ракового образования*» (проф И. В. Давыдовский). С 25 VI 1946 г. начато лечение препаратом и по 25 XII 1946 г. сделано 112 инъекций. За этот период *часть плотных канкрозных узлов исчезла, остальные уменьшились в размере, сделались более плоскими и мягкими.* В феврале 1947 г. был иссечен один из оставшихся после лечения узелков. Результаты гистологического исследования этого узелка: «В глубоком слое обнаружен склерозированный участок. *Элементов опухоли не обнаружено*» (проф. Талалаев, 26 февраля 1947 г.). В результате дальнейшего лечения шизотрипанным препаратом из 48 узлов осталось только 4; лимфоузлы нигде не определялись.

С 25 XII 1946 г. по 31 I 1947 г. перерыв в лечении К концу перерыва у больной появилось несколько новых узелков. Один из них был иссечен и направлен проф. Талалаеву; при гистологическом исследовании обнаружено. «тубулярно-железистая форма рака, растущего в фиброзной основе кожного покрова». 15 VII 1947 г. произведена биопсия: иссечен участок кожи с двумя внутрикожными узелками; патогистологическое исследование показало: «в присланном материале в глубоком слое фиброзной основы кожного покрова обнаружены в щелях среди коллогеновых пучков, раковые клеточные элементы, *частью с признаками обратного развития*» (проф. Талалаев). Таким образом, за период лечения исчезло более 40 канкрозных узлов. Это благоприятное состояние больной продолжалось до сентябре 1947 г. 10 IX и 29 IX 1947 г. установлено, что в области верхней трети рубца имеется образование группы опухолевых

узелков (диаметром 0,1—0,3 *см* каждый). Дальнейшие инъекции оставались безрезультатными. В легких образовался метастаз, больная погибла в декабре 1948 г. почти через 2,5 года после того, как она в тяжелом состоянии начала лечение шизотрипанным препаратом. Таким образом, у больной П. мы имели возможность наблюдать *длительный период* (1 год и 2 месяца) *дегенерации и исчезновения раковых клеток.*

Мы изучали препараты проф. Талалаева, также как материал последующей биопсии опухоли. И на всех этих препаратах, *взятых на различных этапах действия шизотрипанного препарата* в период резкого и длительного улучшения в течение злокачественного процесса, наше внимание остановили существенные изменения в структуре ядер раковых клеток: *ядра клеток имели минимальные, едва измеримые ядрышки,* — явление тесно связанное с изменением всего метаболизма злокачественной ткани.

5. Больная Ла-ская. Наблюдение 19, 1946 г. Напомним, что в порядке предоперационной подготовки больная приняла несколько сеансов рентгенотерапии, но от дальнейшего лечения и предложенной ей операции категорически отказалась. Вследствие наступившего через некоторое время ухудшения общего состояния и усиления роста опухоли, больная обратилась в клинику биотерапии рака. В этот момент у больной плотная бугристая опухоль, неправильной овальной формы достигла уже размеров 8,0 × 6,8 *см*, а в подмышечной области определялось четыре плотных лимфоузла (метастазы). 26 VIII 1946 г. больной начато лечение шизотрипанным препаратом. После 51 инъекции размер опухоли уменьшился до 4 × 3,5 × 3 *см*; в левой подмышечной впадине остался только один лимфоузел величиной с чечевичное зерно. 10 октября инъекции были прекращены, так как больная прервала свое лечение и уехала к себе на родину в Киев, где показалась ранее ее лечившим врачам. В виду резкого изменения всей клинической картины, проф. Ю. Ю. Крамаренко счел возможным, не прибегая к радикальной операции, произвести резекцию новообразования, не удаляя всей молочной железы, ни лимфоузлов и лимфопутей.

Подробный анализ удаленной опухоли был произведен патолого-анатомом Киевского Онкологического института проф. Шведковой-Раше, любезно предоставившей нам свое заключение, которое мы приводим в оригинале (курсив выделен нами). «Опухоль белого цвета, твердой консистенции, округлой формы, 2 × 3 *см*, резко отграниченная от окружающей ткани молочной железы. В отдельных местах от периферии опухоли отходят широкие тяжи волокнистой ткани бедной клеточными элементами. Встречаются участки сплошной гиалинизации ткани с кое-где сохранившимися атрофичными ядрами. Среди гомогенных пучков располагаются железистые ходы, перерезанные в различных направлениях. Стенки их утолщены, состоят из дегенерированной эластики, образующей широкие муфты вокруг просветов. Просветы протоков выстланы уплощенным эпителием. Местами просветы протоков выполнены разрастаниями крупных клеток с пенистой протоплазмой. Нередки картины облитерации протоков рубцовой тканью с явлениями петрификации.

Как в центральных, так и в периферических отделах опухоли между пучками волокнистой ткани встречаются в *скудном количестве элементы опухоли, образующие* тяжи и группы, характерные для рака типа Cr. Solidum. Элементы опухоли только изредка являются более или менее неизменными, в большинстве же представляют резкие явления дегенерации. Протоплазма клеток пронизана вакуолями, ядра или уменьшены в объеме, пикнотичны, диффузно закрашиваются гематоксилином, или, наоборот, увеличены, гипохроматичны, приобретают светлый вид как бы «пустого» ядра с ясной картиной кариолиза. Граница между ядром и телом

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

клетки исчезает, клетка превращается в безядерную с гомогенной или разволокненной протоплазмой.

В периферических частях опухоли среди однообразной картины гомогенных пучков выделяются участки рыхлой соединительной ткани, содержащей тонкостенные сосуды. В окружности сосудов располагаются клеточные инфильтраты, состоящие из лимфоидных и плазматических элементов и многоядерных лейкоцитов. Последние можно наблюдать также в просветах расширенных капилляров. Среди клеточных инфильтратов *можно обнаружить наличие комплексов опухолевых элементов, частью сохранившихся, частью резко измененных*. Тяжи эпителиальных разрастаний, не потерявших еще своей структуры, инфильтрированы многоядерными лейкоцитами, которые располагаются как интра, так и между клетками, *окружая остатки элементов неоплазмы настолько измененных, что их трудно узнать.*

Наличие элементов опухоли, частично сохранившихся, частично гибнущих, окруженных клеточными инфильтратами, можно проследить и в тяжах волокнистой ткани, располагающихся вне опухоли среди жировой клетчатки. Ткань молочной железы в этих участках состоит из долек с грубоволокнистой интралобулярной тканью, не отличающейся от междольковой соединительной ткани. Эпителий ацинусов и молочных ходов частично атрофичен, местами же представляет картину резкой гиперплазии вплоть до полного выполнения просветов. Внутренний слой эпителиальной выстилки состоит из гипертрофированных клеток с резко ацидофильной протоплазмой и гиперхроматическими полиформными ядрами. В окружности долек — инфильтраты из лимфоидных элементов.

В жировой ткани, в участках констатированного макроскопически уплотнения, имеются полости, окруженные очагами клеточной пролиферации, состоящие преимущественно из крупных полигональной формы клеток с пенистой протоплазмой. Клетки располагаются пластами, среди них встречаются одиночные многоядерные гиганты, типа гигантов инородного тела. Просветы полостей выстланы пенистыми клетками. Волокнистая ткань в описанных очагах носит характер фиброзной ткани со скудными атрофичными ядрами».

На этом заканчивается патогистологическое заключение проф. Шведковой-Раше. Его можно резюмировать так. на месте злокачественной опухоли остались только совершенно *незначительные группы раковых клеток, находящихся в различных стадиях дегенерации и умирания.* Эта гистологически диагносцируемая картина полностью совпадает с клиническими наблюдениями: опухоль уменьшилась, ее консистенция изменилась, подмышечные метастазы исчезли. Препараты Шведковой-Раше были также изучены и нами и мы могли только подтвердить все вышесказанное. Напомним, что при последующем осмотре 4 X 1950 г. записано: признаков рецидива и метастазов не обнаружено. Это положение, как было указано выше, не изменилось и через девять лет и шесть месяцев от начала лечения шизотрипанным препаратом.

Гистологический анализ четырех случаев рака губы

Наблюдения над изменениями в раковых опухолях губы после лечения шизотрипанным препаратом можно расположить в порядке интенсивности сдвигов в гистологическом строении. Эти сдвиги, как будет видно из дальнейшего, идут *параллельно клиническим сдвигам.*

1-й случай. Больная К. Гистологический диагноз опухоли до лечения: *«Плоскоклеточный рак нижней губы».* История этой больной изложена в нашей книге (1946 г.), но подробное изучение было проведено

позже. К началу лечения препаратом размер опухоли 4×2 *см.* После 18 инъекций размер опухоли — 3×2 *см,* с левой стороны на месте участка бывшей опухоли нежный рубец. Консистенция опухоли стала значительно мягче. Так как больная должна была уехать, то уменьшившаяся опухоль была оперативно удалена и поступила для изучения к профессору Талалаеву. Его письменное заключение, которое проф. Талалаев озаглавил как «предварительное *сообщение о некоторых патогистологических особенностях рака губы, леченного шизотрипанным препаратом»*, мы приводим в оригинале.

«Нами обследован — пишет проф. Талалаев — случай рака губы больной К., леченной шизотрипанным препаратом». В биопсическом материале от этой больной была обнаружена *до лечения типичная гистологическая картина плоскоклеточного рака.*

В биопсическом материале, после лечения или правильнее *во время лечения,* обнаружены:

1. Клеточные комплексы рака, глубоко погруженные в ткань губы до поперечно-полосатой мускулатуры с мощной перифокальной воспалительной реакцией.

2. Воспалительные инфильтраты, главным образом, слагающиеся из клеток лимфоидного и макрофагального типа.

3. В раковых клетках явления дегенеративного и некробиотического характера *местами* с полным прекращением пролиферации и инфильтрирующего роста. В таких местах возникает *мощная макрофагальная реакция с гигантскими клетками.*

4. Некротизированные массы, бывшие раковые тяжи окружаются гигантскими клетками.

5. Среди инфильтрата гигантских клеток — свободно лежащие макрофаги, что указывает, *на законченное здесь рассасывание.* Таким образом, в данном, пока единственном наблюдении над раком леченного шизотрипанным препаратом, можно отметить, что, вероятно, под влиянием *определенного фактора наступают дегенеративные и некробиотические изменения со стороны раковых клеток, с прекращением пролиферативных явлений и последующим рассасыванием продуктов альтеративных процессов в раковых тяжах».*

Следуя проф. Талалаеву, мы, изучив опухоль больной К., смогли только подтвердить то, что дано в вышеприведенном описании (фото 91—93, рис. 94. Наблюдение 48. В 1946 г. описано как случай 6).

Случай К. весьма демонстративен. Однако может быть поставлено следующее возражение: явления макрофагальной реакции, столь ясно видные на наших препаратах, не зависят от действия препарата, так как отдельные подобные картины могут *иногда* наблюдаться и в злокачественных опухолях, не подвергавшихся никакому лечению. Весомо ли подобное возражение? Нет, оно может произвести *только впечатление возражения,* если его рассматривать в отрыве от клинического наблюдения. И вот почему: действительно, отдельные картины защитных реакций могут *иногда* встречаться в злокачественных опухолях — потому, что они отражают ту борьбу, которую организм ведет с раковой тканью, т. е. в *условиях безуспешной борьбы.* На препаратах опухоли больной К. те же явления наблюдаются в совершенно противоположных условиях, когда опухоль не только уменьшилась примерно на одну треть, но, что *главное,* была замещена *здоровой рубцовой тканью* Таким образом, макрофагальная реакция наблюдалась здесь в условиях *успешной борьбы* защитных клеток со злокачественной тканью. В этом и заключается принципиальное значение наблюдаемых картин и то единственно правильное толкование, которое им дал проф. В. Т. Талалаев, сделавший свой вывод из сопостав-

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

ления клинических данных с морфологическим анализом микроскопических препаратов.

Все же было бы поспешным делать решающие выводы на основании изучения одного только случая. Но вопрос о макрофагальной реакции не может и не должен решаться только в том плане, как это было сказано выше. Детальное изучение препаратов показывает, что в данном случае речь должна идти не только о большем или меньшем количестве макрофагов на препарате, не только о том, что макрофаги находятся в воспалительном инфильтрате, окружающем тяжи плоскоклеточного рака и топографически соприкасаются с группами раковых клеток. Главное и наиболее существенное заключается в том, что макрофаги проникают вглубь основных пластов злокачественной ткани. Вокруг проникших макрофагов видны, знакомые каждому гистологу явления гетеролизиса: каждый макрофаг окружен большой вакуолью; причем — и это важно подчеркнуть — работа макрофагов видна не только в участках дегенерирующих злокачественных тканей, но и в *неменьшей мере в зонах совершенно неизмененных раковых клеток.* Такие картины не могут быть истолкованы иначе, как яркое выражение *проявления агрессивности, но уже теперь не со стороны злокачественной ткани, а со стороны макрофагов.*

Для морфолога наблюдаемые микроскопические картины в опухоли после лечения могут быть истолкованы только так: *агрессивность злокачественных клеток сменилась агрессивностью защитных макрофагальных клеток.*

Если же пожелать кратко обозначить эти явления, наблюдаемые в опухоли после лечения, то их можно классифицировать как явления *канцерокластии*, а макрофаги, в силу своеобразия выполняемой здесь ими функции, должны обозначаться как *канцерокласты*, так как здесь речь идет не о клетках, принимающих участие в явлениях воспаления, но о клетках, выполняющих *совершенно новую и совершенно специфическую функцию — уничтожения злокачественных клеток.* Поэтому мы вправе говорить здесь и о *канцерокластах и о канцерокластии.* Эти явления дополняют и завершают те положения, которые были вначале высказаны покойным профессором В. Т. Талалаевым.

Эти наблюдения о роли макрофагов и гистиоцитов в процессе обратного развития злокачественных опухолей под влиянием шизотрипанного препарата находят свое подтверждение, как мы увидим далее, в экспериментах по лечению кроличьей карциномы Браун-Пирс, перевивающихся и спонтанных опухолей молочных желез мышей.

2-й случай. Больная С-шкина. Опухоль нижней губы размером 3 × 1,8 *см*; в подбородочной области плотный лимфатический узел, размером 0,5 *см* в диаметре. Патогистологический диагноз биопсированного кусочка, взятого до лечения (23 III 1948 г.): *«плоскоклеточный ороговевающий рак* с обильной воспалительной инфильтрацией соединительнотканной основы и обширным изъязвлением» (проф. Я. Л. Рапопорт) (фото 95, наблюдение 49).

Через два месяца лечения (28 V 1948 г.) была снова произведена биопсия. На препаратах видно, что в опухоли произошли существенные изменения, которые проф. Я. Л. Рапопорт описал следующим образом: «При гистологическом исследовании обнаружено: соединительно-тканная основа кожи резко разрыхлена и обильно пронизана клетками воспалительного инфильтрата с преобладанием лимфоидных элементов. Со стороны эпителия обнаруживается разрастание тяжей последнего с погружением их в глубь ткани по типу воспалительных разрастаний. Последние местами принимают сосочковый (папилломатозный) характер. *Данные*

за опухолевую природу процесса в препарате отсутствуют. Патогистологический диагноз: *опухолевого процесса не обнаружено. Явления воспаления»* (проф. Рапопорт). Но затем было установлено ухудшение процесса и через месяц опухоль целиком была удалена. В патогистологическом протоколе читаем: «Резецированный участок губы размером 3,2 × 1 × 1 *см*. Поверхность биопсированного участка изъязвлена. Дно язвы мелкобугристое. Размеры язвы: 2,5 × 1,0 *см*. При гистологическом исследовании в области язвы обнаружена чрезвычайно густая воспалительная инфильтрация подслизистого слоя, располагающаяся на большую глубину удаленного участка. Среди воспалительного инфильтрата заложены обширные узлы ороговевающего и некротизированного плоского эпителия; частично *подвергающегося гиганто-клеточной резорбции.* Местами отчетливо выявляется *полоса реактивного воспаления вокруг ороговевших, некротизированных и подвергшихся резорбции эпителиальных узлов.* Отмечаются также атипические разрастания эпителия реактивно-воспалительного характера с образованием жемчужин в центре тяжей. *Заключение: данные для диагноза плоскоклеточного рака отсутствуют* в исследованном материале. *Обращают внимание картины резорбции обширных атипических узлов ороговевшего и неороговевшего эпителия на фоне интенсивного воспалительного процесса»* (проф. Рапопорт).

Мы повторно изучили препараты этой опухоли и можем только подтвердить вышеприведенные наблюдения. Каков же характер макрофагальной реакции в леченной опухоли *больной С.*? Здесь мы снова встречаемся с макрофагами не как с элементами сопутствующего воспалительного инфильтрата, не как с деятельными клетками воспаленного очага (это обстоятельство само собой имеет место), а как со *специализированными фагоцитами — канцерокластами* (рис. 96).

Патогистологические наблюдения мы дополнили специальным цитологическим исследованием клеток первой, второй и третьей биопсии, сосредоточив внимание на сравнительном изучении размеров ядер и ядрышек, а также на изучении сдвигов в соотношении размеров ядра и ядрышка. В этих исследованиях мы шли по пути, который был в свое время предложен Мак-Карти (1925—1933) и рядом других исследователей, утверждавших, что гипертрофия ядрышка и особенно нарушение отношений размеров ядра к размерам ядрышка, является специфическим признаком злокачественных клеток (Мак-Карти и Хаумедер, 1934; Гаам и Александер, 1936; Фидлер, 1935; Александер и Бирд, 1936).

Однако в литературе нет единства по вопросу о ядрышковой гипертрофии, как особом *доминирующем* признаке злокачественных клеток. Также остается не ясным вопрос о том, в какой мере этот признак свойственен *только* клетками злокачественных новообразований. Для решения этих вопросов наша сотрудница Е. Кирпичникова поставила сравнительные наблюдения над различными состояниями клеток молочной железы, что должно было позволить проследить изменения ядрышка клеток в норме, при гиперемии железы во время беременности, и, наконец, при злокачественном разрастании этой же молочной железы (аденокарцинома).

Наблюдения Е. Кирпичниковой позволяют сделать следующие выводы:

1. В клетках раковой опухоли наблюдается значительная гипертрофия ядрышка;

2. Гипертрофия ядрышка не является специфическим признаком клеток только раковой опухоли, так как подобные же крупные ядрышки были обнаружены в молочной железе беременной мыши.

Отсюда следует, что для практических целей цитодиагностически зло-

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

качественной опухоли размеры ядрышка не могут быть использованы изолированно от других признаков раковой клетки.

Поэтому можно было утверждать, что критерий злокачественности, выдвинутый Мак-Карти и его последователями, не имеет самодовлеющего значения, но в качестве вспомогательного признака может и должен быть использован наряду с общим патогистологическим анализом.

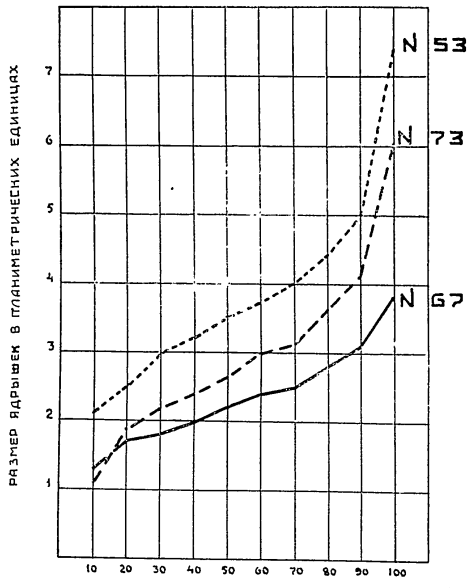


Рис XIX. Сравнение размеров ядрышек раковых клеток у больной С до и во время лечения; анализ материала трех последовательных биопсий (53, 67, 73) показывает уменьшение ядрышек под влиянием введения шизотрипанного препарата

Все сказанное показывает значимость изучения изменений размеров ядра и ядрышка в процессе биотерапевтического воздействия на опухолевую ткань.

Наши исследования, проведенные при участии Н. П. Дмитриевой, трех последовательных биопсий больной С. выявили (рис. XIX, XX) следующее:

1. Средние размеры ядрышка в первой биопсии больше в 1,7 раза средних размеров ядрышка в процессе лечения.

2. Средние размеры ядер клеток, изученные при первой и второй биопсии, заметно не различаются.

3. Ядрышко-ядерное отношение в материале первой биопсии меньше ядрышко-ядерного отношения второй биопсии, а именно 1 : 7 против 1 : 11,3.

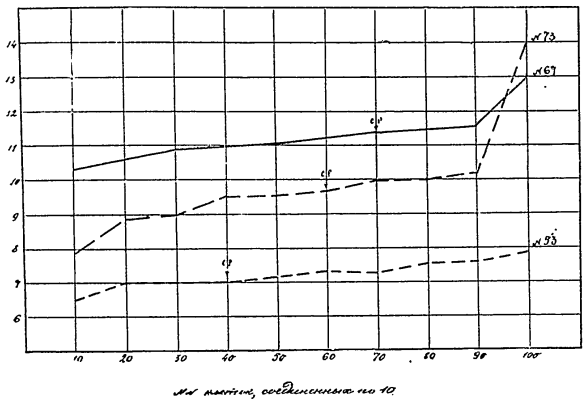


Рис XX Изменение отношений размеров ядра к ядрышку в раковых клетках больной С. под влиянием шизотрипанного препарата. Анализ материала трех последовательных биопсий (53, 67 и 73)

Подобный сдвиг свидетельствует о том, что ядрышко-ядерное отношение после лечения шизотрипанным препаратом изменилось в сторону, характерную для доброкачественных клеток.

Из приведенных сравнительных измерений мы вправе заключить, что в отношениях ядра и ядрышка в клетках второй биопсии наступили существенные сдвиги, причем сдвиги, характеризующие нормализацию ядерно-ядрышковых соотношений.

Если же теперь сравнить данные, полученные при кариометрии материала 3-й биопсии (опухоль оперативно была удалена) с тем, что было установлено для размеров ядра и ядрышка в материале 2-й биопсии, то мы должны будем признать, что в последнем случае ядро и ядрышко снова несколько увеличились, однако размер ядрышка все же не достигает тех размеров, которые оно имело до лечения.

Таким образом, в клетках опухоли больной С. сперва имелся резкий сдвиг в сторону нормализации ядерно-ядрышковых отношений, затем некоторый сдвиг в противоположную сторону, но, в целом, характер изменения ядерно-ядрышковых отношений в клетках опухоли достаточно очевиден и достаточно характерен.

Сочетая эти кариометрические данные с патогистологическими наблюдениями, можно с должным правом утверждать, что в ткани опухоли больной С. произошли значительные гистологические и цитологические изменения.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Подводя теперь итоги всем наблюдениям, гистологическим и цитологическим в опухоли губы больной С., мы можем указать на наиболее характерные сдвиги. В опухоли больной С., которая никаким терапевтическим воздействиям, кроме шизотрипанного препарата, не подвергалась, мы видим:

1. Изменение и разрушение раковых клеток.

2. Явления макрофагальной реакции в участках, где узлы ороговевающего и некротизированного плоского эпителия подвергаются гигантоклеточной резорбции.

3. Все эти явления протекают на фоне ярко выраженной воспалительной реакции.

К этому следует добавить, что сравнение клеток первой и второй биопсии демонстративно показывает такое изменение в *содержании рибонуклеиновой кислоты, которое характерно для клеток доброкачественных*, наконец, мы видим, как одновременно происходят *кариологические сдвиги*, показывающие нормализацию ядерно-ядрышковых отношений в опухоли больной С.

В целом, мы должны констатировать в опухоли больной С. *определенный комплекс цито-гистологических* изменений, *обусловленный* применением шизотрипанного препарата. Однако надо еще раз подчеркнуть, что удаление опухолевого участка было произведено в тот момент, когда начальные благоприятные цитологические показатели несколько ухудшились.

После операции больная приняла дополнительно 61 инъекцию, после чего была выписана из клиники. Несмотря на настойчивые убеждения продолжать инъекции, больная прервала их на длительный период времени, покинув город. Когда, спустя 9 месяцев она вновь возвратилась в клинику, то на месте операционного рубца был констатирован развившийся рецидив опухоли.

После всего сказанного достаточно простого сопоставления двух случаев—ранее описанной опухоли больной К. и теперь приведенного описания опухоли больной С., чтобы прийти к заключению, что в обоих случаях мы имеем как бы последовательные стадии единого процесса: первый случай захвачен в начальной стадии, второй— в одной из более поздних стадий.

Следующее звено в наблюдениях над процессом обратного развития рака губы под влиянием шизотрипанного препарата дает нам наблюдение над изменением опухоли больного Л-цова (наблюдение 4-е), у которого плоскоклеточный ороговевающий рак губы был полностью излечен только инъекциями шизотрипанного препарата. Проф. Л. М. Нисневич, желая проверить полученный им терапевтический результат, иссек рубец, образовавшийся на бывшей злокачественной опухоли. Эта ткань была подвергнута подробному исследованию проф. Я. Л. Рапопортом, который, в своем заключении, установив *полное отсутствие* злокачественных клеток, нашел в одном препарате среди соединительно-тканной основы биопсированного кусочка, пронизанной лимфо-гистиоцитарными и плазматическими клетками, узелок, центральная часть которого состояла из ороговевающих чешуек, окаймленных валом гигантских клеток. «Этот узелок, — пишет проф. Я. Л. Рапопорт,— по-видимому, представляет остаток жемчужины, подвергшейся гигантоклеточной резорбции».

Этот остаток когда-то бывшей здесь злокачественной опухоли не мог не привлечь нашего особого внимания. На микрофотографиях и рисунке (фото 97, 98, рис. 99, 100) видно, что эти остатки злокачественной ткани окружены интенсивной макрофагальной реакцией. Совершенно очевидно, что эти картины как бы завершают ранее описанные наблюдения над

больными К. и С., на материале от которых мы могли наблюдать только начало процесса обратного развития рака губы.

4-й случай. Изучение опухоли больного Г-ова (*рак нижней губы*, наблюдение 1) позволило нам установить такие гистологические изменения, которые должно считать как бы следующим этапом в регрессии опухоли под влиянием шизотрипанного препарата по сравнению с тем, что удалось наблюдать в ранее описанных опухолях больных К., С. и Л. Если у больной С. микроскопические картины рисуют перед нами стадии *заканчивающегося процесса*, то материал, полученный от больного Г., позволяет утверждать, что в данном случае гистолог может наблюдать самые финальные стадии *законченного процесса*, возникшего под влиянием биотерапевтического воздействия.

Подобное заключение вытекает из сопоставления гистологической картины, описанной в биопсированном кусочке, взятом до лечения с данными патогистологического анализа, полученного после практического излечения больного.

Напомним вкратце состояние опухоли в начале лечения (наблюдение 1). При гистологическом исследовании обнаружено: на участке поражения чрезвычайно густая обильная инфильтрация соединительно-тканной основы круглыми клетками с примесью небольшого количества полиморфно-ядерных лейкоцитов и мелких гистиоцитов. Среди инфильтрата располагаются атипические тяжи и гнезда клеток плоского эпителия, пронизывающих ткань в разных направлениях.

В центральной части эпителиальных комплексов отмечается ороговение с развитием жемчужин. По периферии поражения — явление резкого акантоза с умеренным гипер- и паракератозом и рыхлой инфильтрацией соединительно-тканной основы разнообразными клетками, среди которых много плазматических клеток. *Патогистологический диагноз: «начинающийся плоскоклеточный рак»* (проф Я. Л. Рапопорт).

После длительного лечения опухоль исчезла и можно было перейти к наблюдениям над длительностью полученного терапевтического эффекта.

В этом состоянии больной был демонстрирован комиссии хирургов в составе действительных членов Академии медицинских наук проф. Куприянова, проф. Мельникова и ряда других клиницистов.

Несмотря на данные осмотра больного и аргументацию проф. Нисневича, а также мнение проф. Святухина, доктора И. Андреева и других клиницистов, вышеуказанная Комиссия не сочла возможным признать, что больной Г. практически здоров, более того, некоторые члены комиссии, и в первую очередь проф. Мельников, конкретно указали на места, где, по их мнению, имеются злокачественные новообразования, не исчезнувшие во время лечения шизотрипанным препаратом. Ввиду этих обстоятельств и по особому настоянию проф. Мельникова, вышеназванная комиссия постановила все подозрительные по раку места оперативно удалить и подвергнуть гистологическому анализу. Указанная операция была произведена в присутствии и по заданиям проф. Мельникова. Операционный материал был опломбирован и отдан на исследование специальной авторитетной комиссии, состоявшей из московских и ленинградских патологоанатомов. Приводим заключение этой комиссии в оригинале (курсив выделен нами).

«При гистологическом исследовании (10 XII 1948 г.) препаратов нижней губы обнаружено следующее:

1. В одном из участков констатируется явление акантоза наряду со сглаживанием сосочкового слоя на ограниченном участке. В этом участке отмечается *развитие рубцовой ткани* в подэпителиальных слоях. Отмечается обильная воспалительная инфильтрация субэпителиальных слоев

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

состоящая по преимуществу из клеток лимфоидного типа с примесью мелких гистиоцитов и единичных плазматических клеток.

В глубине биопсированного кусочка обнаружены пучки поперечно-полосатых мышц также пронизанных тяжами рубцовой ткани и рыхлым клеточным инфильтратом. *Никаких признаков опухолевого процесса не обнаружено.*

2. Во втором из исследованных участков также обнаружена картина акантоза и гиперкератоза.

В соединительно-тканной основе отмечается развитие рубцовой ткани на ограниченном участке и явления диффузно-хронического грануляционного воспаления.

В глубине исследованного препарата обнаружена ткань слюнной железы с воспалительной инфильтрацией стромы.

Признаков опухолевого процесса в этом препарате также не обнаружено.

3. В исследованных трех лимфатических узлах обнаружена только картина гиперплазии *не специфического характера.*

Признаков первичного или метастатического опухолевого процесса ни в одном из исследованных лимфатических узлов не обнаружено.».

Это заключение сделано комиссией патолого-анатомов в составе: проф. Л. Шабад, проф. А. Струкова, проф. Глазунова, проф. Я. Рапопорт.

Вряд ли что-либо можно добавить к последнему заключению и вряд ли можно переоценить его значение. Сопоставление патогистологического заключения с эпикризом истории болезни Г. может только еще более подчеркнуть принципиальную значимость установленных фактов: у больного Г. — плоскоклеточный рак губы — после применения только шизотрипанного препарата ни клиническое обследование, ни микроскопический гистологический анализ не могли обнаружить элементов рака как на месте бывшей опухоли, так и в регионарных лимфатических железах.

Гистологический анализ опухоли больного Г. позволяет, с одной стороны, утверждать, что мы правильно оценивали и обоснованно трактовали микроскопические картины, установленные в леченных опухолях больной К. и больной С., с другой стороны, — вполне законно рассматривали гистологические изменения, наблюдавшиеся у больной К. и больной С. и, наконец, у больного Г., *как последовательные стадии единого процесса разрушения злокачественной ткани и замещения ее тканью нормальной, процесса, который только волей экспериментатора был прерван у первых двух больных в разные моменты клинического выздоровления.*

Таковы данные по гистологическому изучению ряда случаев рака людей, подвергнутых лечению шизотрипанным препаратом. Они должны быть дополнены и сопоставлены с теми, которые описаны в первой части работы при изложении клинических наблюдений. Анализ всех исследований в целом позволяет установить некоторые общие закономерности обратного развития злокачественных опухолей под влиянием шизотрипанного препарата. Эти изменения охватывают поведение макрофагальной системы, характерные изменения соединительной ткани и, что особо существенно, затрагивают основные свойства самих раковых клеток, о чем свидетельствуют изменения митотических индексов, размерные сдвиги ядер, характерная перемена самих ядрышек и ядерно-ядрышковых отношений. По целому ряду причин гистологический анализ клинического материала покуда имеет несколько фрагментарный характер. Но параллельно этим наблюдениям велись исследования над гистологическими, гистохимическими и цитологическими изменениями в спонтанных и перевиваемых опухолях, леченных шизотрипанным препаратом 171

щихся опухолях животных. Причем основными объектами изучения служили карциномы кролика и спонтанные опухоли мышей. К изложению итогов наблюдений над этими объектами мы и переходим.

НАБЛЮДЕНИЯ НАД ОПУХОЛЯМИ ЛАБОРАТОРНЫХ ЖИВОТНЫХ

1. Влияние шизотрипанной инфекции и шизотрипанного препарата на карциному Браун-Пирс

Нам казалось, что анализ различных вопросов биотерапии злокачественных опухолей может только выиграть, если в круг наших опытов, помимо спонтанных опухолей мышей, будет вовлечена такая трудно поддающаяся экспериментальным воздействиям опухоль, как карцинома кроликов. Особый интерес эта опухоль представляет для решения вопросов, связанных с действием противоракового антибиотика как *на процесс метастазирования*, так и его влияния *на уже развившиеся метастазы.* Бауер и Денкер (1935) считают, что карцинома кролика особо пригодна для химиотерапевтических испытаний: «Тот, кто излечит эту опухоль, имеет хорошие перспективы излечить другие, в частности, человеческие виды рака». Другой автор Домак (Domack) также указывает на *исключительную стойкость опухолей Браун-Пирс к терапевтическим воздействиям.*

«Из всех многочисленных трансплантационных опухолей животных, полученных за последнее десятилетие, *ближе всего к спонтанному человеческому раку* стоит кроличья опухоль Браун-Пирс», пишет Я. Нафтольев (1940).

Как показало подробное исследование, проведенное в нашей лаборатории Г. С. Юмашевым, шизотрипанная инфекция протекает у кроликов по сравнению с мышами весьма мягко, все кролики выздоравливают, причем *в периферической крови* обнаружить трипаносом не удается. Они обнаруживаются в виде единичных экземпляров во внутренних органах: лимфатических железах, миокарде, селезенке, печени, почках и надпочечниках. Тем не менее развитие шизотрипанной инфекции предотвращает в высокой мере метастазирование и вызывает регрессию первичной опухоли. Ингибиторное действие в этих экспериментах может зависеть только от факторов, вырабатываемых шизотрипанум, находящихся в различных внутренних органах. Отметим, что шизотрипанум не проникают у кролика в опухолевую ткань и не встречаются внутри злокачественных клеток, как это было нами ранее описано для сарком и карцином белых мышей

Сопоставляя данные опытов Г. С. Юмашева над развитием кроличьей карциномы у контрольных и зараженных шизотрипанум раковых кроликов, нетрудно установить следующие важные моменты: 1) шизотрипанная инфекция ликвидирует метастазирование кроличьей карциномы; 2) примерно у половины подопытных кроликов уже развившиеся крупные опухоли в семеннике заметно уменьшаются; 3) в ряде случаев шизотрипанная инфекция приводит к исчезновению и основную опухоль, перевитую в семенник; из 20 подопытных кроликов у шести — основные опухоли полностью исчезли; 4) шизотрипанная инфекция у 30% раковых кроликов дает полное излечение. Последующие наблюдения над действием шизотрипанного препарата показывают, что закономерности, наблюдаемые при действии шизотрипанной инфекции, в значительной мере повторяются и при лечении кроличьей карциномы шизотрипанным препаратом. Эксперименты доказывают (см. табл.), что в случае кроличьей карциномы действие шизотрипанного препарата *сказывается в первую очередь на процессе метастазирования.* При раннем применении препарата метастазирование может быть полностью подавлено, хотя, как мы знаем из лите-

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

РАК БРАУН-ПИРС КРОЛИКОВ (Метастазы у леченных кроликов)

№ кролика	Сердце	Легкие	Печень	Почки	Селезенка	Мочевой пузырь	Кишечник	Желудок	Брыжейка	Сальник	Глаз	Диафрагма
553	—	—	—	—	—	..	—	—	—	—	—	—
573	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
560	—	-	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
545	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
581	—	—	-	—	—	—	—	—	—	—	—	—
555	—	—	-	—	—	—	—	—	—	—	—	—
570	—	—	+	—	—	—	—	—	—	—	—	—
120	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—
179	—	—	..	—	—	—	—	—	—	—	—	—
154	—	—		—	—	—	—	—	—	—	—	—
167	—	—		—	—	—	—	—	—	—	—	—
138	—	—			—	—	—	—	+		—	—
421	—	—	—	+	—	—	—	—	—	+	—	+
550	—	—		—	—			—			—	
548	—	—	—	—	—	..	+	—	+ +	+ · +	-	+
403	—	—		—		—	—	—	—	+	—	—
553	—	—	+		—	—	+	—		+ + +	—	—
535	—	—	+	+	—	—	+	—	+ +	+ + +	—	—
461	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
405	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
183	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
203	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
124	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—

Влияние лечения шизотрипанным препаратом на число, размеры и распределение в разных органах метастазов карциномы кролика; в первом столбце каждой таблички указаны номера леченных и контрольных кроликов; интенсивность метастазирования обозначена крестами, от одного до четырех

РАК БРАУН-ПИРС КРОЛИКОВ

Метастазы у нелеченных кроликов

(Протокол вскрытия)

№ кролика	Сердце	Легкие	Печень	Почки	Селезенка	Мочевой пузырь	Кишечник	Желудок	Брыжейка	Сальник	Глаз	Диафрагма
518	—	—	—	—	—	—	—	—	+ +	—	—	—
546	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+	—	—
575	—	+	+ +	+	—	—	+ +	—	+ + +	+ + +	—	+ +
585	—	—	—	-	—	—	—	—	—	—	+ + + +	—
683	—	+	+ +	+	—	+ +	+	+ +	+ + +	+ +	—	+ + + +
692	..	+	+ +	+	—	+ +	+ +	+ +	+ +	+ +	—	+ + +
671	—	+	+	+	+ + + +	+ +	+ + + +	+ +	+ +	+ +	—	+ + + +
547	—	—	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	—	+ + + +
536	—	+	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + +	+ + + +	+ + + +	—	+ + + +
557	—		+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + +	+ + + +	+ + + +	—	+ + + +
473	—	+	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + +	+ + + +	+ + + +	—	+ + + +
419	+ + +	+ + +	+ + + +	+ + + +	—	+ + + +	+ + +	+ + +	+ + + +	+ + + +	+ +	+ + + +
556	—	+ + +	+ + + +	+ + + +	—	+ + + +	+ + +	+ + +	+ + + +	+ + + +	—	+ + + +
567	—	+ + +	+ + + +	+ + + +	—	+ + + +	+ + +	+ + +	+ + + +	+ + + +	—	+ + + +
120	+ +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + +	+ + +	+ + + +	+ + + +	—	+ + + +
581	+ +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + +	+ + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +
193	—	+	+ +	+ +	—	—	+ +	+ +	+ +	+ +	—	+ +
195	—	+	+ + +	+	—	—	+ + +	+ + +	+ +	+ +	—	+ +
2	+	+ +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + + +	+ + +	+ + +	+ + +	—	+ + +
4	+ +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + + +	—	+ + + +
7	+	+ + + +	+ + + +	+ + + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + +	+ + + +	—	+ + +
8	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+ +	—	—

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6
Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6
Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

ратуры, опасность образования метастазов при опухолях Браун-Пирс возникает в первые часы после имплантации опухоли. Анализ протоколов лечения раковых кроликов показывает, что для конечного эффекта значение имеют: 1) дозировка и длительность применения шизотрипанного антибиотика; 2) состояние организма; только этим можно объяснить, что различные раковые кролики в разной степени реагируют на введение одинаковых доз препарата. Опухоли, как подвергшиеся действию препарата из шизотрипанум, так и контрольные были исследованы гистологически.

2. Гистологические и цитологические изменения в опухолях Браун-Пирс под влиянием шизотрипанного препарата

Микроскопическое строение злокачественной ткани опухоли Браун-Пирс не вполне однотипно в разных частях и на разных этапах развития. Как правило, опухоль состоит из относительно крупных полигональных или овальных клеток с мелкоячеистой плазмой, среди которой встречаются отдельные, слегка вакуолизированные участки. Ядра овальные, часто несколько неправильной формы, относительно богатые хроматином, содержат одно-два ядрышка. По всей ткани опухоли, кроме зон некроза, встречаются делящиеся клетки, но число их варьирует в зависимости от участка опухоли и стадии ее развития: нередко встречаются от 4 до 5 митозов в поле зрения микроскопа. Пласты типичных раковых клеток могут чередоваться с зонами некроза, размер которых может варьировать в разных опухолях. Явления некроза в опухоли могут наступить очень рано, когда опухоль имеет еще очень небольшой размер. При изучении гистологических, цитологических и цитохимических изменений в карциноме кролика под влиянием шизотрипанного антибиотика мы обратили особое внимание на распределение и изменение нуклеиновых кислот (рибонуклеиновой и тимонуклеиновой) в раковых клетках, учитывая то значение, которое имеют эти компоненты протоплазмы в жизни, развитии и размножении, как нормальных, так и злокачественных тканей (Браше, 1945; Касперссон, 1941—1944; Кедровский, 1942; Роскин и Харлова, 1944; Роскин, 1946 и многие другие).

На основании этих исследований надо признать, что всюду, где деятельность клеток связана с интенсивным белковым синтезом, там мы находим много рибонуклеиновой кислоты. Это имеет место в быстро размножающихся клетках (как, например, у простейших; Роскин и Гинцбург, 1944) или в регенерирующих тканях (Роскин, 1946), или, наконец, там, где происходит интенсивная выработка белковых секретов, как то имеет место, например, в железистых клетках поджелудочной железы (Браше, 1946, 1955). По гипотезе Касперссона, рибонуклеиновая кислота является важным звеном сложного синтеза, охватывающего как цитоплазматические, так и ядерные белки.

Все сказанное показывает, как важен учет нуклеиновых кислот в клетке во всех тех случаях, когда необходимо следить за состоянием клетки, за ее способностью к росту и размножению.

Клетки опухоли Браун-Пирс богаты рибонуклеиновой кислотой, которая находится в цитоплазме и ядрышках. Содержание рибонуклеиновой кислоты в различных клетках опухоли не одинаково. Часто основная масса достаточно развившихся опухолей состоит из клеток, имеющих сравнительно меньше рибонуклеиновой кислоты, причем ядра таких клеток также относительно мало содержат тимонуклеиновой кислоты. Среди

таких клеток расположены различной ширины пласты клеток или группы и даже единичные клетки с цитоплазмой, более богатой рибонуклеиновой кислотой, ядра же таких клеток имеют менее рыхлую структуру и, по-видимому, более богаты тимонуклеиновой кислотой. Картина распределения нуклеиновых кислот меняется в зонах слабого роста (о чем можно судить по распределению митозов) и еще более резко в участках, где начали уже развиваться процессы дегенерации. Здесь рибонуклеиновая кислота исчезает полностью из цитоплазмы или же встречается в виде гистологически едва определимых следов. Одновременно рибонуклеиновая кислота исчезает из ядрышка, а сами ядрышки резко уменьшаются и с трудом выявляются на препаратах. В таких клетках происходит значительное уменьшение ядер, иногда в 2—3—4 раза. Уменьшившиеся ядра дают многообразные картины деформации и сморщивания, гомогенизации ядерных структур и, наконец, наступают типичные явления кариорексиса.

Гистологические картины опухолей кроликов, зараженных шизотрипанной инфекцией (исследование Г. С. Юмашева), дают многообразные картины разрушающихся злокачественных тканей. В зависимости от силы терапевтического воздействия можно в таких опухолях наблюдать все стадии постепенного разрушения карциномы, от едва морфологически уловимых признаков до образований обширных полей клеточного детрита и, наконец, огромных участков гомогенизированной, бесструктурной массы (рис. 101—103). Это явление мы раньше могли наблюдать в опытах с действием шизотрипанной инфекции или шизотрипанного препарата на перевиваемые рак и саркому мышей. Можно установить, что стадии полного разрушения карциноматозной ткани предшествуют исчезновение рибонуклеиновой кислоты из ядрышек, растворение или резкое уменьшение ядрышек, значительное уменьшение ядер и всех раковых клеток в целом, нарушение в структуре и распределение хроматиновых компонентов ядер и, наконец, многообразные стадии распада и лизис злокачественных клеток.

Все сказанное о действии шизотрипанной инфекции на гистологическую структуру кроличьей карциномы в значительной мере применимо и к наблюдениям с действием шизотрипанного препарата. Хотя, как мы уже раньше сказали, в карциноме кролика и без лечения обычно встречаются очаги дегенерации и некроза, но в нелеченных опухолях эти явления *только сопровождают непрестанный и быстрый рост* опухолевой ткани, в то время как *в леченных шизотрипанным препаратом опухолях явления регрессии, дегенерации и распада доминируют* и в конечном итоге приводят значительную часть основных опухолей и метастазов к полному исчезновению. Эти нарастающие явления распада в леченных опухолях и, в конце концов, лизиса раковой ткани даны на последовательных микрофотограммах (рис. 104—105).

Изучая препараты, предоставленные нам доктором Г. С. Юмашевым, уменьшающихся опухолей Браун-Пирс под влиянием биотерапевтического воздействия, мы нашли среди разрушающейся злокачественной ткани значительное число полибластов (рис. 106—110). Вряд ли исследователь имеет право пройти мимо деятельности полибластов в процессе разрушения карциномы кролика под влиянием шизотрипанного препарата. Мы уже столкнулись с этим явлением при изучении гистологических сдвигов в опухолях человека под влиянием биотерапии. То, что теперь мы видели в экспериментах с кроличьей карциномой, не только подтверждает наши прежние наблюдения, но и придает им еще большую убедительность, так как в данных случаях макрофагальная реакция не могла обусловливаться сопутствующими явлениями септического воспале-

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

ния. Но мы хотим еще и еще раз подчеркнуть, что речь идет не о макрофагальной реакции вообще, а *о специфическом поведении* гигантских многоядерных клеток: речь идет о *канцерокластической* реакции, как определенном этапе биотерапевтического вмешательства. Рисунок 133 дает представление о размерах, форме и структуре этих гигантских многоядерных клеток, полибластов. Они характеризуются амебовидной формой, нередко видны сильно развитые вытянутые псевдоподии. Цитоплазма базофильна и имеет заметно вакуолизированную структуру. Цитоплазма относительно богата рибонуклеиновой кислотой. Число ядер значительно варьирует от 2 до 20 и более. В ядрах выделяются весьма крупные ядрышки, богатые рибонуклеиновой кислотой.

Фагоцитарная деятельность макрофагальных клеток видна в ряде рисунков и микрофотографий. Эти гигантские клетки в одних частях препарата окружают погибшие раковые клетки или их обломки. В других местах препарата можно найти картины, когда макрофаги захватывают с помощью псевдоподий погибшие раковые клетки. Далее можно наблюдать в макрофагах крупные пищеварительные вакуоли, содержащие фагоцитированные раковые клетки, находящиеся на разных стадиях переваривания.

Подводя итоги наблюдениям над действием шизотрипанного препарата на кроличью карциному, можно установить, что в леченных опухолях процесс уменьшения и даже полного исчезновения злокачественной ткани идет этапами. На первом этапе происходит уменьшение рибонуклеиновой кислоты в плазме раковых клеток и в связи с этим падает базофилия цитоплазмы. Это обстоятельство заслуживает тем большего внимания, что здесь мы встречаемся, по всем признакам, с явлением первичным, *основным*. Тем самым мы хотим сказать, что уменьшение рибонуклеиновой кислоты выключает важнейший фактор белкового синтеза. Падение содержания нуклеиновой кислоты приводит раковую клетку в состояние инактивное, уничтожает ее способность к дальнейшему размножению и, нарушая метаболизм, влечет за собой уже явления типичной дегенерации и умирания.

Почти одновременно с постепенным исчезновением рибонуклеиновой кислоты начинаются изменения в структуре и размерах ядер, их уменьшение, исчезновение ядрышек. Затем появляются признаки ядерной деформации. Так создаются обширные и все увеличивающиеся поля дегенерирующих раковых клеток.

Канцеролитическое действие шизотрипанного препарата сказывается в появлении в леченных опухолях «расплавленных» раковых клеток. С момента образования «клеточных трупов» и «расплавления» клеток появляются в опухоли многоядерные полибласты, все более нарастает макрофагальная реакция и все чаще видны картины фагоцитоза гигантскими клетками погибающих раковых клеток. В это же время особое внимание исследователя привлекает прорастание некротических зон и участков дегенерирующих раковых клеток фибробластическими элементами, происходит формирование коллагеновых волокон с последующими явлениями рубцевания.

Так как *подобных явлений ни в одной из нелеченных карцином кролика установить не удалось, то очевидно, что их следует отнести за счет действия шизотрипанного препарата.*

Следует отметить, что в некоторых леченных опухолях кролика описанные гистологические, цитологические явления могут быть выражены то с большей, то с меньшей резкостью: разница в гистологических картинах, возможно, объясняется тем, что сроки лечения кроликов были неодинаковыми, а активность препарата — различная.

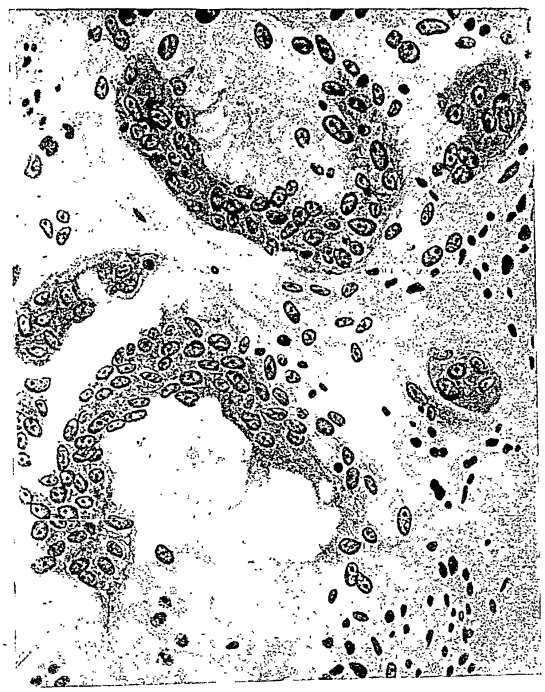


Рис. 100. На месте полностью излеченного рака губы больного Р. (наблюдение 3, см. стр. 57—58) встречаются бесформенные остатки бывших раковых жемчужин, окруженные гигантскими макрофагами; рисунок при увеличении × 350. Картина аналогичная той, что наблюдалась у больного Л.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

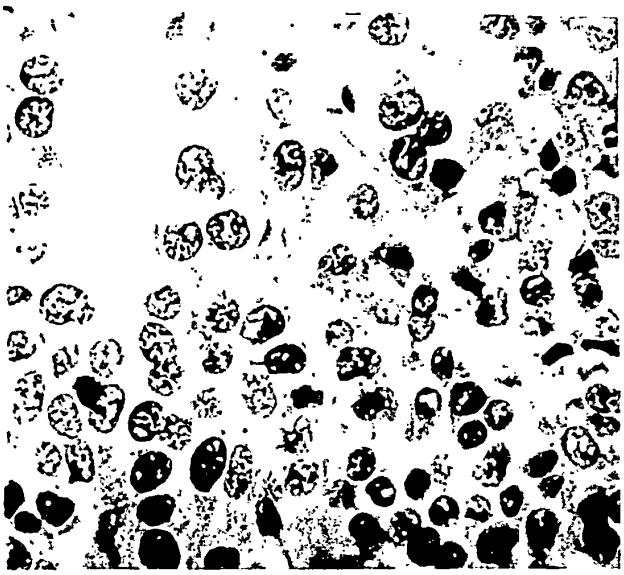


Рис. 101. Типичная гистологическая картина карциномы Браун-Пирс

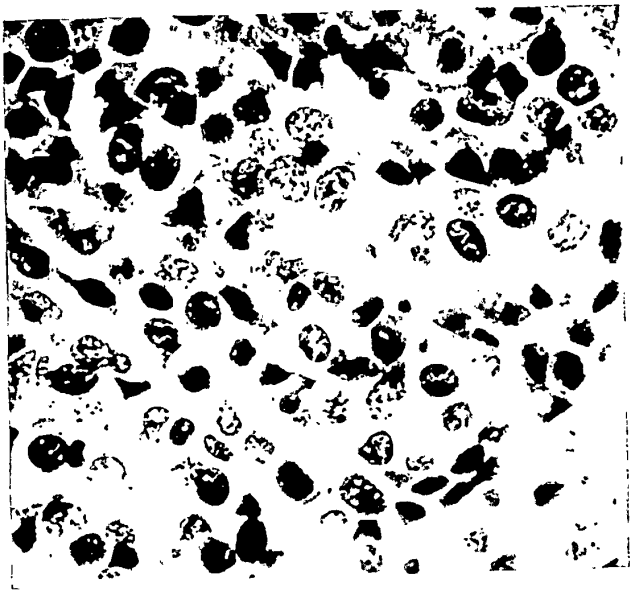


Рис. 102. Первоначальные изменения гистологической структуры карциномы кролика во время лечения цизотрипанным препаратом, видны клетки в различных стадиях дегенерации

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

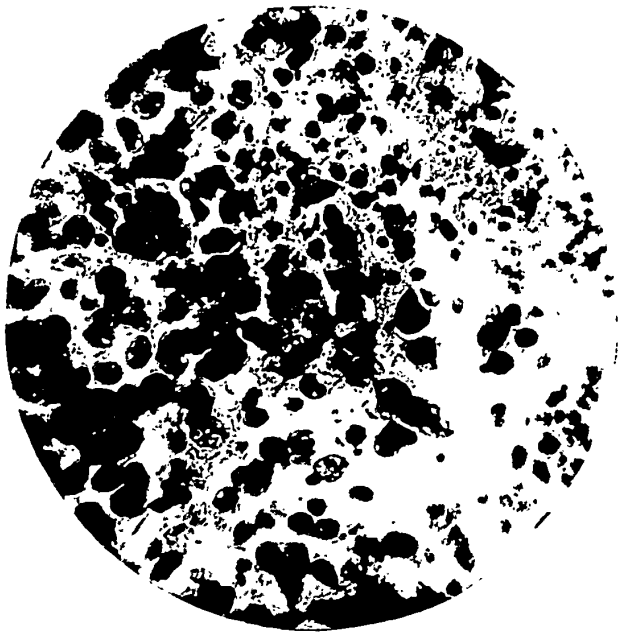


Рис 103. Дальнейшие дегенеративные изменения клеток карциномы кролика под влиянием шизотрипанного препарата

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

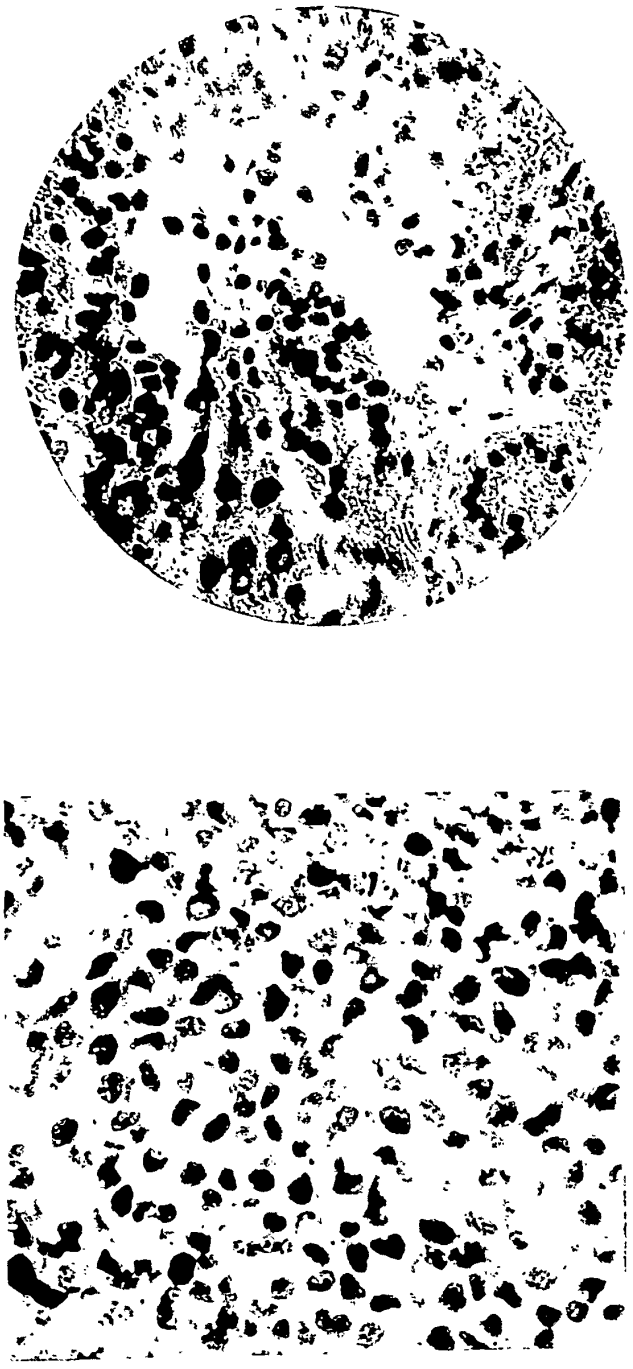


Рис. 104 Более поздняя стадия изменений клеток карциномы кролика под влиянием шизотрипанного препарата

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

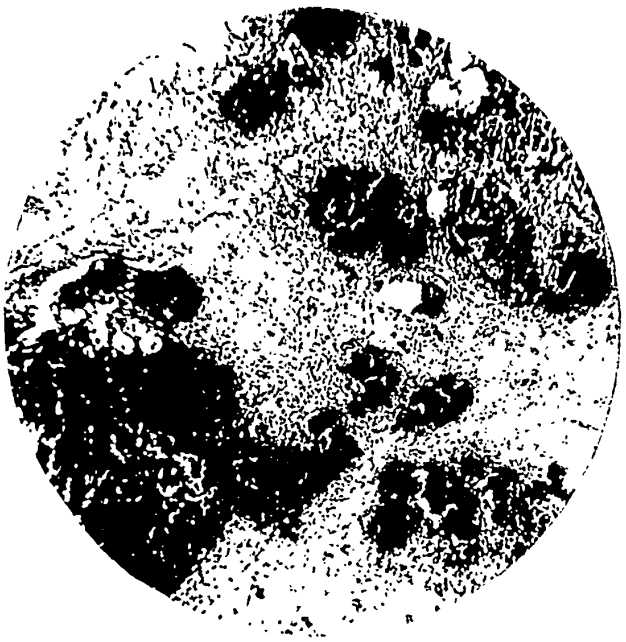


Рис 105 Остатки карциномы кролика после лечения шизотрипанным препаратом, видны темные участки полностью разрушенной раковой ткани, увеличение × 80

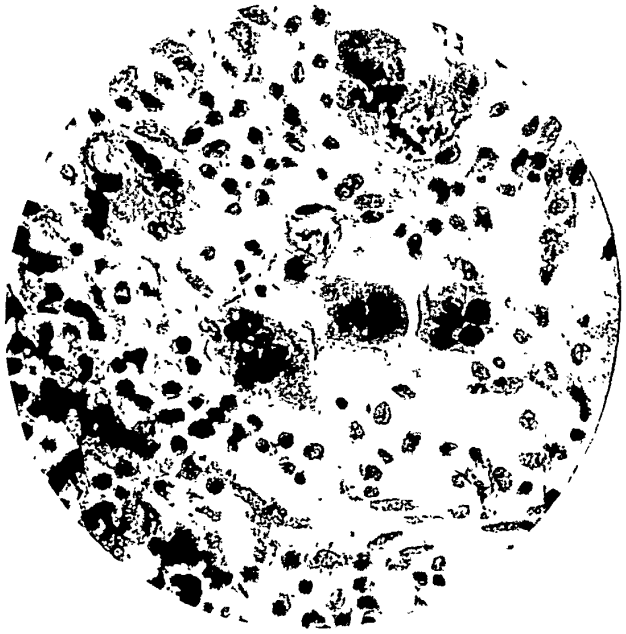


Рис. 106 На месте бывшей карциномы кролика, разрушенной под влиянием шизотрипанной инфекции, видны полибласты и многочисленные клетки лимфоцитарного ряда

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

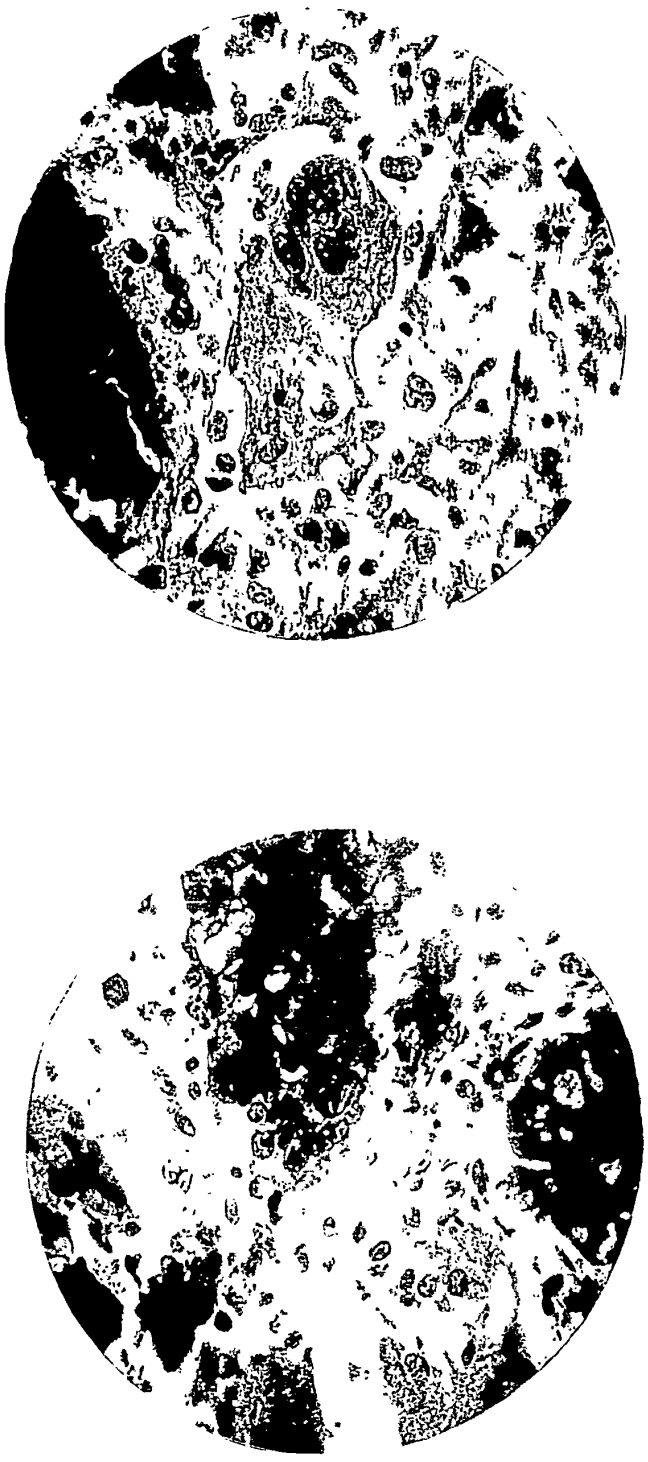


Рис 107 Полибласты среди ткани разрушенной карциномы кролика (№ 120), одна из конечных стадий изменений опухоли под влиянием шизотрипанного препарата, увеличение × 600

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

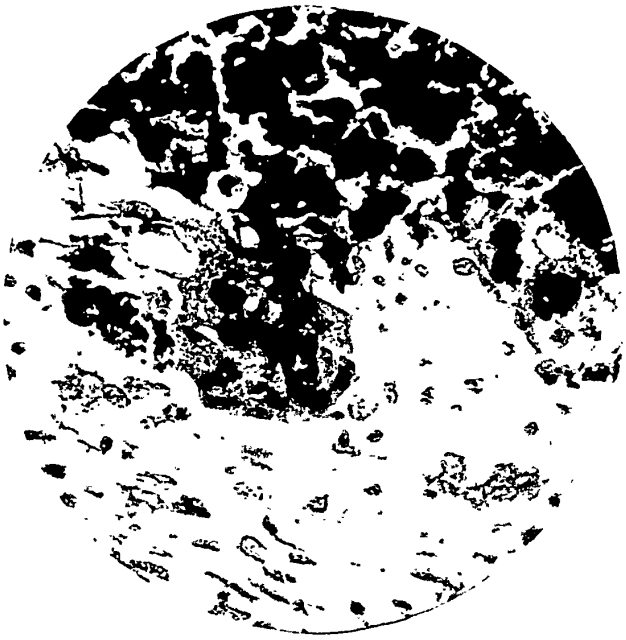


Рис 108 Полибласты возле разрушенных, под влиянием шизотрипанного препарата, клеток карциномы кролика, увеличение × 600

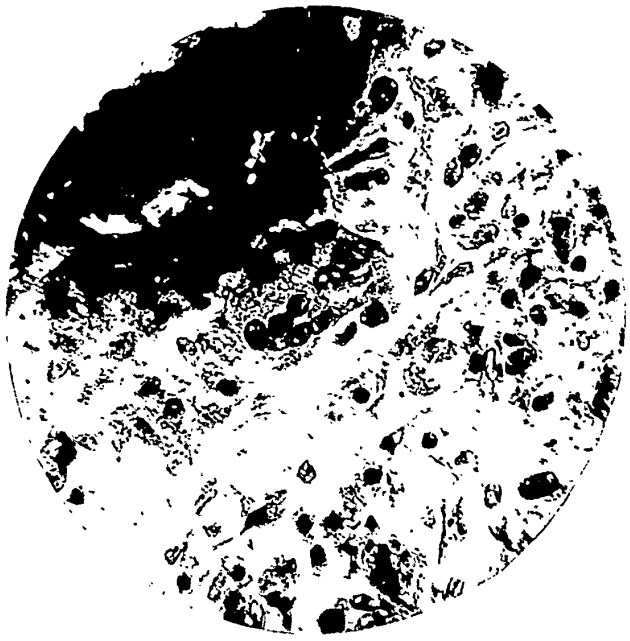


Рис 109. Возле остатков раковой опухоли кролика, разрушенной в результате лечения шизотрипанным препаратом, виден полибласт, увеличение × 600

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

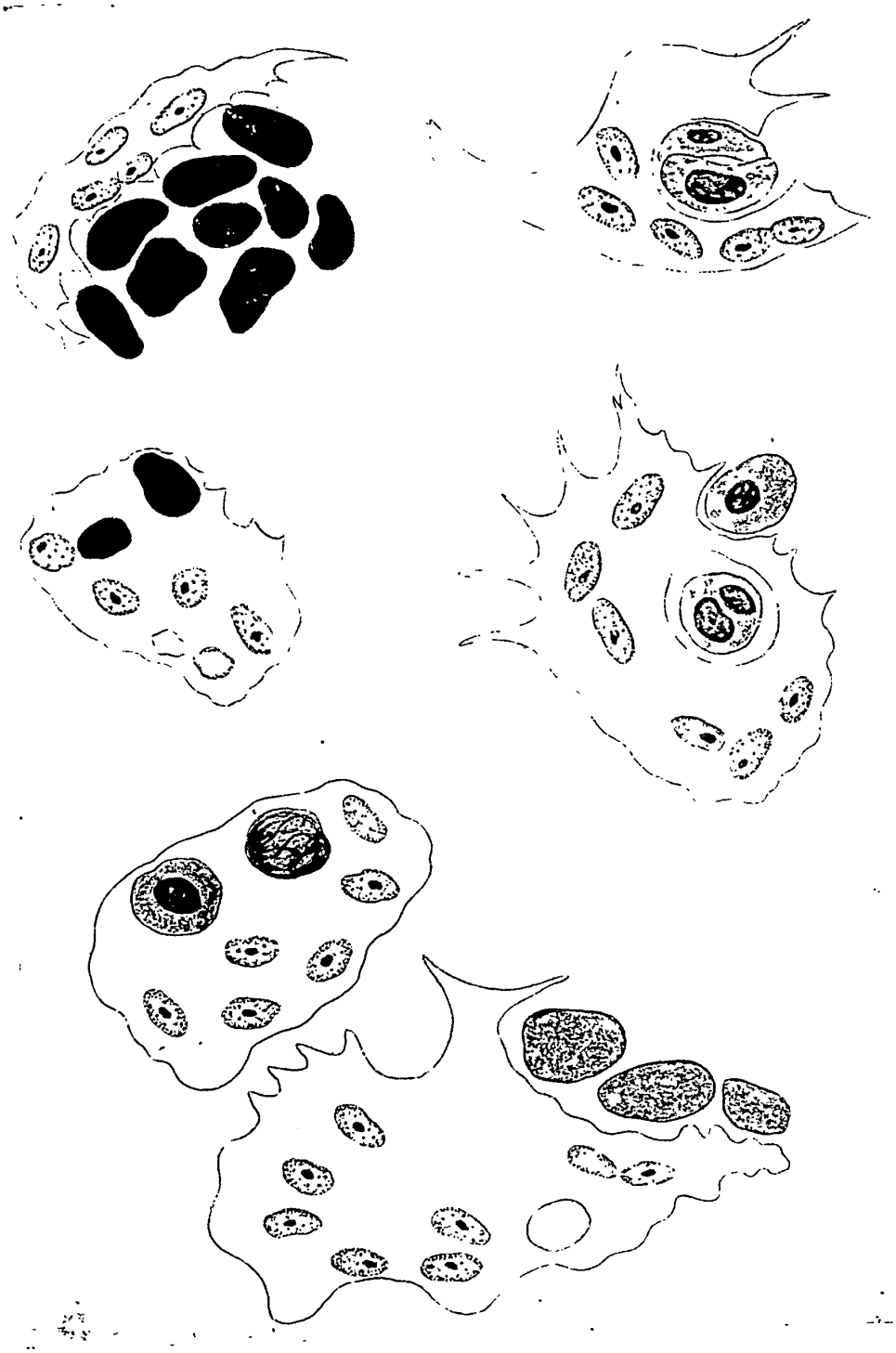


Рис 110 Рисунок отдельных полибластов (макрофагов), встречающихся в терминальных стадиях распада опухоли кролика в результате лечения шизотрипанным препаратом, видны явления фагоцитоза дегенерирующих или разрушенных раковых клеток;увеличение × 900

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Суммируя наблюдения по влиянию шизотрипанного препарата на карциному Браун-Пирс, нужно отметить три существенных момента: с одной стороны, происходит подавление обмена веществ (о чем мы судим по падению уровня рибонуклеиновой кислоты) раковой ткани, а с другой стороны, имеет место отчетливая стимуляция деятельности макрофагов и процессов рубцевания.

Придя к этому выводу, мы сочли необходимым поставить с кроличьей карциномой опыты, которые были бы параллельны той части клинических наблюдений, где имело место сочетание биотерапии с нерадикальной операцией.

ДЕЙСТВИЕ ШИЗОТРИПАННОГО ПРЕПАРАТА В КОМБИНАЦИИ С НЕРАДИКАЛЬНОЙ ОПЕРАЦИЕЙ

Рассмотрение вопроса о сочетании биопсии опухоли или нерадикальной операции с лечением шизотрипанным препаратом имеет существенное значение для понимания и оценки как вышеописанных клинических наблюдений, так и результатов лечения спонтанных опухолей у лабораторных животных.

Этому вопросу были посвящены опыты наших товарищей проф. В. М. Святухина и д-ра С. Н. Миловановой, которые желали выяснить, как повлияет удаление основной раковой опухоли в семеннике кролика на эффект лечения шизотрипанным препаратом; можно ли, удалив сильно развившуюся основную опухоль, излечить многочисленные метастазы, которые у кролика, как это хорошо известно, к этому времени развиваются в различных внутренних органах.

В этом опыте всем кроликам была, как обычно, имплантирована в тестикул карцинома. Затем кролики были разбиты на две группы. У кроликов первой группы развившаяся большая опухоль яичка была оперативно удалена, но кролики не получали шизотрипанного препарата. У кроликов второй группы развившиеся большие опухоли (на 14-й день после имплантации карциномы) были также оперативно удалены, после чего было начато введение шизотрипанного препарата (по 20 КЕ на инъекцию), т. е. лечение было начато *спустя две недели от начала опыта*.

Результаты этого эксперимента сведены в таблице (см. стр. 178).

Все кролики, оперированные и леченные, прибавили в весе, а кролик 741, только оперированный, потерял в весе 500 *г*.

Хотя материал количественно не велик, однако из этих наблюдений можно сделать следующие предварительные выводы:

1. Удаление основной, достаточно развившейся опухоли семенника не оказывает заметного влияния на процесс метастазирования, который протекает совершенно так же, как в контрольных наблюдениях, также нельзя отметить влияния удаления основной опухоли на продолжительность жизни.

2. Удаление основной, достаточно развившейся опухоли семенника на 14-й день от момента имплантирования карциномы при условии последующего за операцией лечения шизотрипанным препаратом приводит к *полному излечению* подопытных животных, что в отношении опухоли Браун-Пирс должно считаться особо значительным результатом, если учесть злокачественные свойства этой опухоли.

Таким образом, *нерадикальная операция* в случае сильно метастазирующей карциномы кролика может дать *полный терапевтический эффект* при условии послеоперационного лечения метастазов инъекциями шизотрипанного препарата. Хотя приведенные наблюдения сделаны на небольшом числе кроликов, однако опыты по лечению спонтанных опухолей мо-

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

№ кролика	Размер удаленной основной опухоли	Длительность лечения	Длительность наблюдения	Результат опыта
		Препарат не вводился		
741	3,1×1,7 *см* опухоль в левом тестикуле	—	150 дней	Рецидив в области семенника, размер опухоли 2×1,5 *см*
762	2,1×3,6 *см* опухоль в левом тестикуле	—	53 дня	Рецидив в области семенника, опухоль размером 1×1,5 *см*; метастазы в легких, почке, сальнике, кишечнике, брыжейке, капатике, правом тестикуле
752	1,0×2,4 *см*	—	30 дней	Метастаз в левом семеннике. Местастазы в легких, почках, сальнике, кишечнике, брыжейке, мочевом пузыре и канатике
		Вводился шизотрипанный препарат		
765	5,7×1,5 *см* опухоль левого семенника	9	25 дней	Метастазы отсутствуют, правый семенник здоровый
770	5,3×2,0 *см* опухоль правого семенника	13	34 дня	Метастазов нет, левый семенник здоровый
760	3,7×1,8 *см* опухоль правого семенника	89	150 дней	Метастазов нет, левый семенник здоровый
756	4,3×2,2 *см* опухоль левого семенника	87	150 дней	Метастазов нет, правый семенник здоровый
728	4,5×1,2 *см* опухоль левого семенника	89	150 дней	Метастазов нет. Канатик свободен. Правый семенник здоровый

Изменение веса у трех леченных кроликов (728, 760, 756) и у одного нелеченного (741)

№ кролика	Начальный вес, *г*	Конечный вес через 15 дней, *г*
728	2600	3100
760	2585	2950
756	2370	2520
741	2810	2310

лочных желез мышей с помощью парциального удаления опухоли в сочетании с инъекциями шизотрипанного препарата, подробно изложенные далее, позволяют утверждать сугубую важность приведенных наблюдений проф. В. М. Святухина и д-ра С. Н. Миловановой.

При изложении этих опытов мысль невольно возвращается к итогам клинических наблюдений и неизбежным в данном случае сопоставлениям.

На этом мы заканчиваем изложение результатов экспериментов по лечению кроличьей карциномы и переходим к описанию опытов по лечению спонтанных опухолей мышей.

ДЕЙСТВИЕ ШИЗОТРИПАННОГО ПРЕПАРАТА НА СПОНТАННЫЕ ОПУХОЛИ БЕЛЫХ МЫШЕЙ

Большинство опытов с лечением спонтанных опухолей — итог нашей совместной работы с Э. М. Гинцбург, а также с С. Н. Миловановой — было проведено *с предварительной биопсией* как у подопытных, так и у контрольных животных. Это диктовалось не только необходимостью изучить гистологические и цитологические сдвиги, происходящие в опухоли под влиянием шизотрипанного препарата, но и желанием *приблизить* эксперимент *к условиям лечения в клинике*, где введению шизотрипанного препарата *всегда* предшествовала биопсия, необходимая для патогистологического диагноза.

Основными вопросами, на которые должны были ответить опыты по лечению спонтанных опухолей у мышей, были следующие:

1) имеется ли связь между эффектом лечения и размером подопытной опухоли, т. е. на опухоли каких размеров можно активно воздействовать шизотрипанным препаратом;

2) можно ли установить закономерную связь между эффектом лечения и дозой (суточной, курсовой) вводимого препарата;

3) реагируют ли одинаково на шизотрипанный препарат спонтанные опухоли, различные по своей гистологической структуре;

4) что кроется под явлением стабилизации опухоли — только остановка деления раковых клеток, которое может возобновиться как только действие препарата будет по каким-либо причинам снято, или же при стабилизации происходят более глубокие изменения как в гистологическом строении опухоли, так и в цитологических особенностях самой раковой клетки.

Все подопытные опухоли принадлежали так называемым *не чистолинейным* мышам, которые получались из различных питомников. Конечно, мы могли бы провести наши опыты по лечению спонтанных опухолей на раковых американских мышах чистых линий, на чем особенно неоднократно настаивал в дискуссии с нами проф. Л. М. Шабад. Однако мы категорически не согласились с проф. Л. М. Шабадом по той простой причине, что в клинике мы никак не имеем «линии», специально выведенной по генетическим правилам раковых больных, путем весьма длительного скрещивания между родственниками в первой степени родства. Такая постановка опытов, если бы следовать Л. М. Шабаду, не приблизила бы эксперименты к условиям клинического наблюдения, а безусловно отдалила бы их. Поэтому мы предпочли экспериментировать с мышами, генетически искусственно не отягченными в отношении рака. Отметим, что как для контроля, так и для опыта отбирались опухоли без макроскопически видимых некрозов и изъязвлений.

В ранних работах (1935—1946) мы установили, что из шизотрипанум, полученных из *крови животных*, можно, при строгом соблюдении определенных условий, получить лизат, подавляющий рост перевиваемых

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

аденокарциномы и саркомы мышей, *однако при условии, что лечение начиналось на следующий день после прививки опухоли*, т. е. в наиболее оптимальной для эксперимента постановке.

Целый ряд императивных соображений, связанных с переходом к клиническому испытанию нами предложенного метода, диктовал нам: а) переход от культивирования в крови животных к культивированию на искусственных питательных средах; б) переход от примитивно изготовленного из трипанозом лизата, нестандартного и нестабильного, содержащего целый комплекс веществ, к препарату более стабильному, с определенной, пусть на первых порах слабой, канцеролитической активностью, в должной мере очищенному от балластных составных частей.

Тут все было ново и поэтому трудно. В этих условиях потерять канцеролитическую шизотрипанную субстанцию было гораздо легче, чем ее найти. Излишне писать о числе и размерах неудач, с которыми мы встретились: ведь речь шла ни о чем ином, как *о возможности управлять продуктивной* способностью *протозойных клеток* — дело, которое, увы, было достаточно новым.

Эти неудачи нашли неизбежное отражение и в клинике и в эксперименте. Однако вопрос о массовом культивировании шизотрипанум был разрешен. Это была первая ступень. Важно было, чтобы шизотрипанум не только жил и размножался, но чтобы он *продуцировал* канцеролитическое вещество, т. е. пред нами встали все сложные проблемы питания шизотрипанум, его дыхания, стадий развития и, главное, проблема изменчивости шизотрипанум в новых и длительных условиях обитания на искусственной среде и т. д. — словом, множество вопросов, о которых так мало известно в специальной литературе. Приходилось двигаться почти впотьмах, как бы ощупью, используя опыт сопредельных областей микробиологии, биохимии, протистологии, учения об антибиотиках.

Только после разрешения некоторых основных задач культивирования можно было ставить на очередь вопрос о переходе от примитивно изготовляемого лизата к первым образцам шизотрипанного препарата. Этот переход был связан со столь же большими неудачами, как и поиски методов культивирования. Однако, как видит читатель, постепенно создалась возможность получать серии очищенного *безбелкового* препарата, имевшего еще *скромный индекс эффективности*, равный 3—4, очень редко 5—6. С этим препаратом и была поставлена значительная часть наших опытов по лечению спонтанных опухолей. Таким образом, полностью снималось одно из возможных возражений, что эффект от шизотрипанного препарата объясняется неспецифическим действием белка клеток шизотрипанум.

Результаты некоторых опытов лечения спонтанных опухолей приведены на таблицах (рис. XXI, XXII, XXIII, XXIV).

Наконец, укажем еще на один эксперимент, который интересен тем, что в нем была сделана попытка усилить действие шизотрипанного препарата прибавлением другого препарата 221, также микробного происхождения. В этом случае при малом числе введенных доз шизотрипанного препарата был достигнут большой эффект. Тем самым ставится в очередь новая и важная задача: об *ассоциированных* противораковых антибиотиках. Все опыты по лечению спонтанных опухолей мышей позволили сделать следующие выводы:

1. Спонтанные опухоли молочных желез мыши в высоком проценте дают положительный эффект под влиянием лечения шизотрипанным препаратом.

Положительный эффект выражается в стабилизации роста опухоли или в ее уменьшении вплоть до полного уничтожения злокачественной

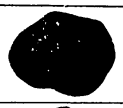
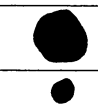
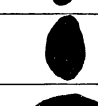
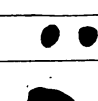
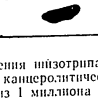
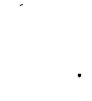
№ мыши	Длительность после лечения	Доза препарата	Исходный размер опухоли	Конечный размер опухоли	Вес опухоли
5027	38 дн	17 КЕ			
5025	36 дн	17 КЕ			
5028	36 дн	17 КЕ			
5026	33 дн.	5 КЕ			
5020	27 дн	5 КЕ			
5024	38 дн	5 КЕ		Опухоли нет.	
5021	35 дн	5 КЕ			
5023	32 дн	5 КЕ			
5029	39 дн	5 КЕ			
5022	39 дн.	5 КЕ			

Рис. XXI. Результаты лечения шизотрипанным препаратом спонтанных карцином у мышей. КЕ — единица канцеролитической субстанции, вещество, полученное из 1 миллиона шизотрипанум

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

№ мыши	Доза на инъекцию	Количество инъекций	Начальные размеры	Конечные размеры
2989	5 мг	12		Опухоли нет
2990	"	6		
2986	"	12		
2988	"	12		Опухоли нет
2996	10 мг	6		
2991	"	12		Опухоли нет
2998	"	19		Опухоли нет
2994	"	8		Опухоли нет
2995	15 мг	9		
2999	"	12		Опухоли нет
2997	"	6		
2992	"	19		

Рис. XXII. Результаты лечения шизотрипанным препаратом спонтанных карцином у мышей; связь между числом инъекций, дозой препарата и размером опухоли

ткани. Только относительно небольшое число опухолей оказалось рефрактерным, подобно тому как это наблюдалось и в клинических наблюдениях. По всем данным, спонтанные опухоли оказались более чувствительными к шизотрипанному препарату, чем опухоли имплантированные

(саркома Крокера, аденокарценома Эрлиха), вопреки тому, что можно было заранее предполагать.

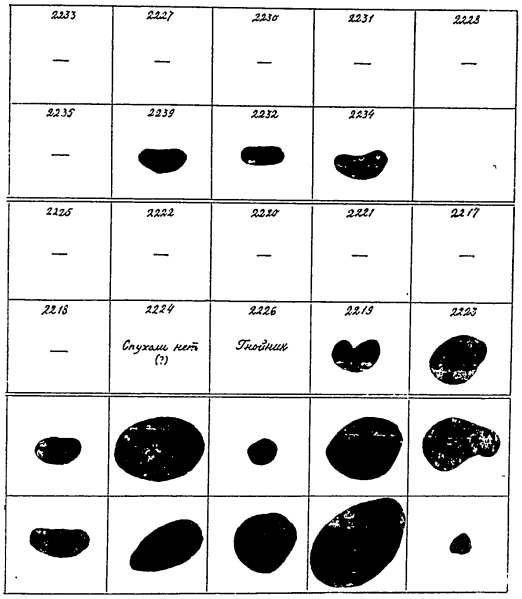


Рис XXIII. Результаты лечения спонтанных карцином мышей весьма активной серией шизотрипанного препарата, в опыте и контроле размеры опухолей к моменту начала опыта были подобраны примерно одинаковыми, два нижних ряда — опухоли контрольных животных.

2. Удаление белковой фракции и ряда других химических фракций не ослабляет, а наоборот, усиливает канцеролитическую активность шизотрипанного препарата.

3. Из слабоактивных серий препарата путем концентрации и химической очистки можно получить активный в отношении спонтанных опухолей препарат.

4. Шизотрипанный препарат оказывает активное действие на опухоли всех размеров, включая опухоли до 2,5 × 3 *см* в диаметре.

Таким образом можно значительно уменьшить опухоли у мышей, которые находятся в предагональном состоянии.

5. Намечается определенная связь между суточной дозой, суммарной дозой в курсе лечения и размером опухолевой массы, подлежащей воздействию.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

6. Среди многих изученных спонтанных опухолей были различные по своей гистологической структуре, однако не удалось покуда отметить каких-либо особо чувствительных или особо устойчивых типов опухолей молочных желез по отношению к шизотрипанному препарату. Это же отно-

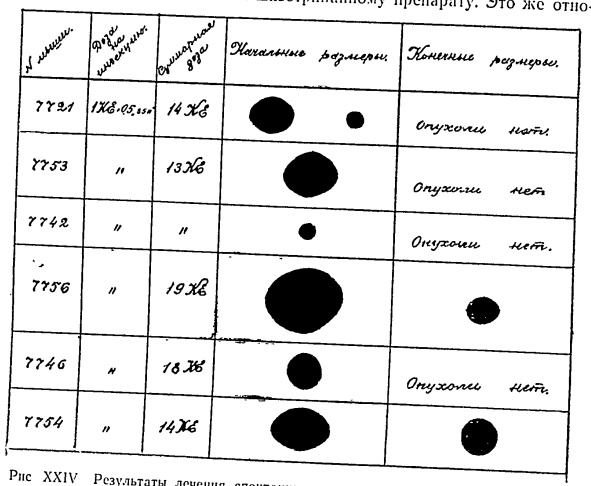


Рис XXIV Результаты лечения спонтанных карцином у мышей шизотрипанным препаратом в сочетании с другим препаратом микробного происхождения

сится и к макроскопически отмечаемым свойствам опухолей: плотные и бугристые, мягкие, геморрагические, с большими участками распада или без заметных очагов распада и т. д. — все они не показали каких-либо заметных различий по отношению к шизотрипанному препарату.

7. Применение шизотрипанного препарата меняет значение предварительной биопсии для конечного терапевтического эффекта. *Биопсия становится положительным моментом в процессе действия шизотрипанного препарата* на спонтанные опухоли мышей.

Наблюдения позволяют ответить также на вопрос о природе стабилизации злокачественной опухоли: при «стабилизации» опухоли в *условиях применения шизотрипанного препарата* происходит не только известное замедление роста ткани опухоли, падение числа митозов, но и установление известного равновесия между процессами размножения и умирания раковых клеток в опухоли, а также глубокие и существенные сдвиги как в развитии самой опухоли, в ее тонкой структуре, так и в изменении свойств составляющих ее злокачественных клеток. Ответ на этот вопрос основывается на данных, подробно разбираемых в следующем разделе, где анализируется механизм действия антибластомного препарата из шизотрипанум. Там же рассматривается вопрос о том, какие изменения происходят в злокачественной ткани при уменьшении опухолей. Забегая вперед, мы хотим указать, что сопоставление наших клинических и экспери-

ментальных наблюдений позволяет говорить об отчетливых клинико-экспериментальных параллелях. Гистологические и цитологические наблюдения это положение в высокой мере подтверждают.

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ И ЦИТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В СПОНТАННЫХ ОПУХОЛЯХ МЫШЕЙ ПОД ВЛИЯНИЕМ ЛЕЧЕНИЯ ШИЗОТРИПАННЫМ ПРЕПАРАТОМ

Прежде всего надо наметить те основные вопросы, которые встали перед нами после гистологического изучения клинического материала а также леченной карциномы кролика. Эти вопросы следующие: 1) наблюдается ли обратное развитие спонтанных опухолей у мышей под влиянием шизотрипанного препарата; 2) какие стадии имеет этот процесс и какие клеточные и тканевые изменения при этом происходят; 3) какие клеточные системы возбуждает или подавляет шизотрипанный препарат, и, наконец, 4) какие закономерности можно установить для процесса обратного развития злокачественных опухолей под влиянием шизотрипанного антибиотика, общие для столь разнородного материала, каким являются злокачественные опухоли человека, кролика и мыши.

Материал трех опытов (73, 129 и 148) лечения шизотрипанным препаратом разных модификаций *спонтанных опухолей* был подвергнут подробному гистологическому и цитологическому анализу, причем каждый раз сравнивалась гистологическая и цитологическая структура опухоли до и после лечения шизотрипанным препаратом Перед тем как сделать общие выводы, необходимо рассмотреть отдельные случаи из вышеназванных опытов.

Мышь 5651. Изменения этой опухоли в процессе лечения представляют несомненный интерес. Размер опухоли к началу опыта был 1,3 × 1,0 *см*. Перед лечением была произведена биопсия, во время которой был удален кусочек размером в 0,4 *см*, после чего тотчас же было начато лечение. На шестой день размеры опухоли были 0,7 × 1,0 *см*, после чего опухоль стала медленно уменьшаться и на 26-й день, последний день эксперимента, представляла образование размером в 0,3×0,3 *см*. Таким образом, гистологическому и цитологическому анализу подлежала опухоль, значительно уменьшившаяся под влиянием введения шизотрипанного препарата в дозе 130 КЕ за 26 инъекций.

Гистологическая картина опухоли *до лечения*: аденокарцинома молочной железы. *После лечения* в опухоли, наряду со значительным ее уменьшением, произошли существенные гистологические и цитологические сдвиги. Отметим прежде всего уменьшение размеров ядер раковых клеток и гомогенизацию их структур. Картина общего строения опухоли полностью нарушена: видны только отдельные группы раковых клеток, находящихся в стадии дископлексации. Между группами раковых клеток расположены обширные поля, заполненные или гомогенной белковой массой, в которой встречаются отдельно разбросанные раковые клетки и лимфоцитарные клетки, или большими участками геморрагии. На препарате видны обширные соединительно-тканные разрастания. Не малую часть препарата занимают значительные скопления лимфоцитарных клеток, среди которых, как исключение, встречаются отдельные раковые клетки. Наконец, встречаются значительные участки опухоли, где видны только изолированные ядра, находящиеся в различных стадиях дегенерации и распада.

Мышь 5642. Гистологическая картина опухоли *до лечения — аденокарцинома*. На препарате видны обширные поля раковых клеток, отделенные друг от друга тонкими соединительно-тканными прослойками. Опу-

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

холь имеет довольно много кровеносных сосудов с расширенными просветами. Некоторые сосуды содержат серозно-кровянистые выпоты. Местами наблюдаются участки некроза и небольшие скопления лимфоцитов. Ядра раковых клеток заметно крупных размеров с гипертрофированными ядрышками. Форма ядер полиморфная. Размер ядер в планиметрических единицах колеблется в пределах от 4,5 до 18,3. Средний размер ядра раковой клетки (на 100 клеток) — 10,4. Опухоль быстро растущая. На 100 полей зрения встречается 174 митоза.

После лечения в течение 26 дней *опухоль уменьшилась более чем в три раза*: исходный размер 1,8 × 1,5 *см*, конечный — 0,5 × 0,4 *см*. Гистологическая и цитологическая картина опухоли *резко изменилась*. На препаратах видны обширные поля сильно измененных раковых клеток, в которых видны явления ядерной дегенерации, пикноза, и кариорексиса. Ядра измененных раковых клеток густо и гомогенно окрашиваются гематоксилином, *ядрышки не видны*. После лечения наблюдается резкое уменьшение размера ядер. Размер ядер в планиметрических единицах колеблется в пределах от 1,9 до 5,6.

Отношение размеров ядер опухоли: $\frac{\text{до лечения}}{\text{после лечения}} = \frac{10,4}{3,6} = 2,9.$

На препаратах видны огромные кистозные расширения протоков сосудов с серозно-кровянистым выпотом, а также поля некротической ткани. Местами встречается лимфоцитарная инфильтрация.

В резком отличии от опухоли до лечения ее клетки после лечения перестали делиться: *митозы на препаратах леченной опухоли отсутствуют*, в то время как до лечения на 100 полей зрения было 170 митозов. Далее следует отметить появление широких прослоек соединительной ткани, местами короткими участками проникающей между раковыми клетками, в отличие от слабо развитой соединительно-тканной *стромы до лечения*. Все сказанное дает представление о тех глубоких изменениях, которые произошли в опухоли в целом и в отдельных ее клетках под влиянием шизотрипанного препарата.

Мышь 5648. Гистологическая картина *до лечения*: аденокарцинома с относительно большим количеством кровеносных сосудов, выполненных кровью. Средний размер ядер — 11,2 планиметрических единицы. Деления клеток не часты: видны только единичные митозы на много полей зрения. *В результате применения шизотрипанного препарата* опухоль значительно уменьшилась (было 3 × 2 *см*, стало 1,5 × 1 *см*).

Микроскопическая картина *после лечения:* в раковой ткани видны большие участки некроза, частью выходящие на поверхность опухоли.

Ядра раковых клеток заметно уменьшились: средний размер ядра — 5.7. В окружающей соединительной ткани встречается много клеток гистоцитарного типа, в плазме которых встречаются включения желтого цвета. Таким образом, в результате действия шизотрипанного препарата произошло не только уменьшение опухоли, но и резкое уменьшение размеров ядер раковых клеток; в окружающей соединительной ткани появилась четко выраженная гистоцитарная реакция.

Мышь 5025. Патогистологический диагноз опухоли *до лечения:* аденокарцинома. На срезе видны многочисленные митозы; отдельные поля раковой ткани разделены широкими прослойками соединительной ткани. В результате *лечения* в течение 36 дней опухоль уменьшилась (было 1,7 × 1 *см*, стало 1 × 1 *см*). На гистологических препаратах видны отдельные, хотя и достаточно крупные участки раковой ткани. Наряду с

ними встречаются обширные участки раковой ткани с признаками различной степени плазматической и ядерной дегенерации. Большая часть ядер закрашивается густо и гомогенно гематоксилином, часть ядер утеряла вобще способность к типичному окрашиванию, а окрашивается только эозином; наблюдается общее уменьшение размеров ядер. В леченной опухоли встречаются обширные геморрагические поля. Прослойки соединительной ткани местами густо пронизаны круглоклеточным инфильтратом.

Мышь 5029. Биопсии не было. После 38 дней *лечения* гистологическая картина опухоли: обширные поля рубцовой соединительной ткани с отдельными очагами клеточного детрита; соединительная ткань богато инфильтрирована лейкоцитами, лимфоцитами и полибластами, среди которых встречаются единичные, далеко отстоящие друг от друга маленькие группы подозрительных по раку клеток.

Мышь 5027. Биопсия *до лечения*: опухоль имеет строение альвеолярной аденокарциномы молочной железы (фото 111). В результате 38-дневного лечения от большой опухоли (3 × 2 *см*) остался очень небольшой участок, весом в 0,015 *мг*. Гистологическая картина оставшейся опухоли представляется совершенно иной, чем до лечения: на срезах мы видим равномерные поля, состоящие из клеток лимфоцитарного и, главным образом, моноцитарного и гистиоцитарного типа, пронизанные узкими тяжами молодой фибробластической ткани, среди которой только изредка видны изолированные отдельные клетки, подозрительные по раковой природе; эти клетки встречаются единично на обширных полях среза и они как бы тонут в массе гистиогенных элементов. Вся клеточная масса опухоли, кроме клеток фибробластического типа, дает многочисленные признаки дегенерации и умирания. Многие макрофаги содержат желтые гранулы (рис. 112, 113).

Мышь 5028. Опухоль в начале лечения имела — по сравнению с другими — взятыми в эксперимент, небольшие размеры (0,5×0,5 *см*). Через 36 дней лечения опухоль стабилизировалась и даже несколько уменьшилась. Гистологический анализ маленького кусочка этой опухоли, взятого во время биопсии перед *началом лечения*, дает типичную картину аденокарциномы молочной железы. Более или менее крупные поля некроза в опухоли отсутствуют: относительно часто встречаются небольшие геморрагические участки. *В результате лечения* произошли характерные изменения структуры и окрашиваемости ядер: большая часть ядер окрашивается более густо и гомогенно гематоксилином. Одновременно произошло резкое снижение митотического индекса. Кариометрические измерения (рис. XXV, XXVI) показывают изменение размеров ядер раковых клеток: после лечения ядра заметно уменьшились. Хотя все эти изменения спонтанной опухоли относительно не велики в том смысле, что раковая ткань еще присутствует, но все эти изменения особо интересны тем, что рисуют перед нами ту фазу действия шизотрипанного препарата, когда только наметились дегенеративные изменения в раковой ткани, но разрушение ее еще не началось и, главное, не вступил в действие макрофагальный аппарат с сопутствующими явлениями канцерокластической и канцеролитической реакции.

Мышь 5026. Гистологическая картина кусочка опухоли, взятого при биопсии: геморрагическая папиллярная аденокарцинома. *В результате лечения* опухоль уменьшилась и ее гистологическое строение изменилось. Видны обширные поля раковых клеток, которые без прежней правильности образуют большие и малые кучеобразные скопления, пронизанные клетками лимфоцитарного и гистиоцитарного характера. В своей массе раковые клетки дают картины дегенеративных сдвигов: наблюдается более темное закрашивание ядер гематоксилином и гомогенизация ядерных

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

структур. Кариометрические измерения ядер опухоли до лечения и после лечения показывают очень большие сдвиги в размерах ядер: после лечения ядра резко уменьшились.

Мышь 5024. До лечения опухоль имеет строение геморрагической цисто-аденокарциномы, размер 0,5 × 0,4 *см*.

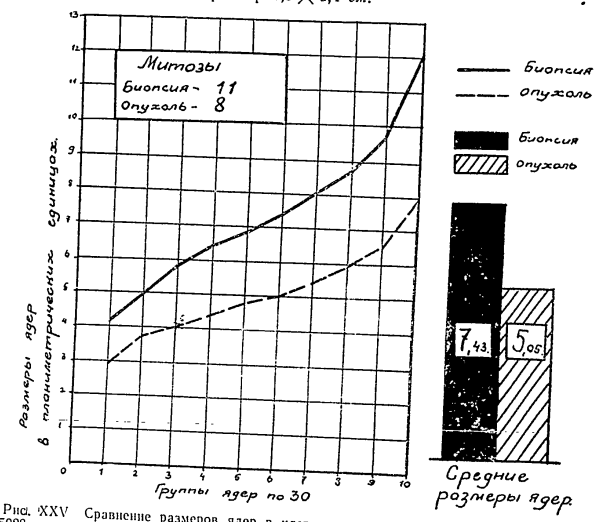


Рис. XXV. Сравнение размеров ядер в клетках спонтанной аденокарциномы мыши 5028 до и после лечения шизотрипанным препаратом; видно значительное уменьшение размеров ядер после лечения

В результате лечения в течение 38 дней на месте опухоли образовался бесформенный остаток. Гистологические изменения, происшедшие в опухоли, весьма значительны: на срезе видна гомогенизированная белковая бесструктурная масса с участками мелких обломков ядер, среди которой встречаются единичные поля дегенерирующих круглоклеточных скоплений, и, наконец, относительно очень незначительные участки дегенерирующих клеток, которые лишь отдаленно напоминают о бывшей здесь ранее раковой ткани.

Мышь 5020. Гистологическая картина кусочка, взятого при биопсии *до лечения*: аденокарцинома молочной железы. *После 27 дней лечения (диагональном периоде)* значительно уменьшилась (было 3,2 × 2,2 *см*, стало 2 × 1,5 *см*). В ее гистологическом строении произошли следующие изменения: 1) часть опухоли подверглась расплавлению: на микроскопических срезах видны обширные гомогенизированные массы опухолевой ткани, лежащие наряду с не менее обширными полями типичной раковой ткани; 2) другая часть этой опухолевой ткани значительно изменилась

по своей структуре; она состоит не из пластов или лент раковых клеток, а из массы отдельных дископлексированных клеток эпителиоидного или круглоклеточного типа с ядрами, отличными по своей структуре и окраске от ядер, ранее наблюдавшихся в раковой ткани. Этот своеобразный конгломерат клеток, занимающий обширные поля на препаратах, состоит

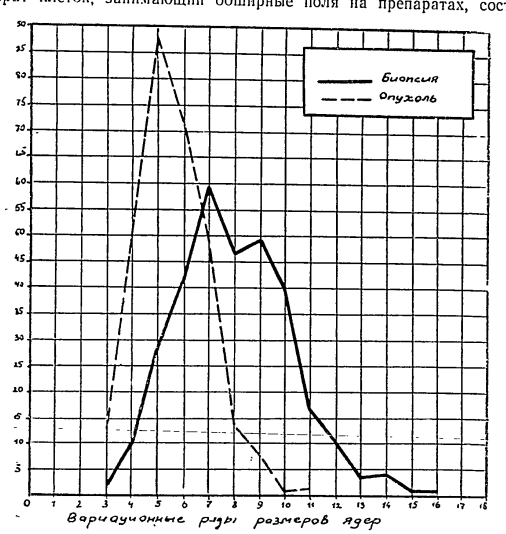


Рис. XXVI. Кривые, показывающие вариабильность размеров ядер аденокарциномы мыши 5028 до и после лечения шизотрипанным препаратом. Кривая после лечения имеет одновершинный вид, что характерно для нормальных, но не злокачественных клеток

частью из дегенерирующих злокачественных клеток, частью из инфильтрата лимфоцитарных, моноцитарных и гистиоцитарных клеток, находящихся как на различных стадиях превращения, так и дегенерации.

Теперь перейдем к рассмотрению итогов гистологического анализа опухолей из опыта № 73. В этом опыте из 14 спонтанных опухолей восемь полностью исчезли, четыре уменьшились, одна стабилизировалась и две опухоли, несмотря на лечение, увеличились. У всех подопытных мышей перед лечением была произведена биопсия и были взяты для диагностики возможно малые кусочки. Там, где опухоли полностью исчезли, эффект лечения очевиден. Однако не меньшего, если не большего внимания заслуживают, по нашему мнению, результаты, полученные при микроскопическом анализе опухолей, уменьшившихся или стабилизировавшихся в процессе лечения. Это утверждение основывается на нижеследующих наблюдениях.

Мышь 2995. Микроскопический анализ опухоли до лечения: картина аденокарциномы молочных желез, видны многочисленные картины мито-

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

зов, обращает на себя внимание отсутствие сколько-нибудь заметных зон некроза; имеются относительно небольшие геморрагические участки (рис. 114).

В результате лечения: уменьшение опухоли (было 1,7 × 1,5 *см*, стало 1 × 0,7 *см*). Особенно убедительны изменения, происшедшие в *микроскопической картине опухоли после лечения.* На срезах, изготовленных серially из разных участков опухоли, мы видим или огромные поля (диаметром примерно 1 *см*), состоящие из гомогенной бесструктурной белковой массы без каких-либо признаков оформленных остатков клеток или ядер; или такие же обширные гомогенные поля с отдельными участками клеточного детрита, состоявшего из бесформенных остатков клеток, ядерных обломков или ядер, полностью потерявших способность окрашиваться гематоксилином (рис. 115, 116); наконец, среди картин общего клеточного распада мы встречаем на препаратах отдельные ячейки клеток, сохранивших в какой-то мере свои очертания, но с ядрами в состоянии пикноза и гомогенизации. Был бы совершенно бесплодным спор о том: можно ли среди всех изученных срезов опухоли найти *единичные* неповрежденные раковые клетки. Решение этого спора вряд ли возможно на путях морфологического наблюдения. Одно совершенно очевидно, под влиянием введения шизотрипанного препарата в спонтанной раковой опухоли произошли разительные гистологические и морфологические изменения, несмотря на то, что макроскопически опухоль только уменьшилась.

Как известно, клетки быстро растущей раковой ткани богаты рибонуклеиновой и тимонуклеиновой кислотой. Пользуясь для определения этих компонентов методом Браше, мы изучили как срезы этой опухоли до лечения, так и после лечения. Конечно, после лечения для сравнения были взяты те участки опухоли, где еще можно было найти оформленные, хотя и сильно измененные, раковые клетки.

Клетки опухоли, взятые при биопсии, богаты рибонуклеиновой кислотой, которая заполняет цитоплазму или диффузно или в виде мелких зерен различной величины, или в виде глыбок, лежащих в разных частях цитоплазмы. Ядра этих клеток богаты зернами хроматина, ядрышки укрупнены и содержат рибонуклеиновую кислоту. Картина существенно меняется после лечения. Вакуолизированная плазма таких более или менее сохранившихся раковых клеток содержит *едва заметные следы рибонуклеиновой кислоты.* Ядра отличаются гиперхроматозом. Крупные, характерные для раковых клеток ядрышки отсутствуют или встречаются как исключение — обстоятельство, которое надо особо отметить. Очень существенным моментом является исчезновение *рибонуклеиновой кислоты из ядрышек.* Отмечая здесь это обстоятельство, надо вспомнить, что ядрышки всех быстро растущих клеток, в том числе и злокачественных, как правило, богаты рибонуклеиновой кислотой (Касперссон, 1941 г.; Браше, 1944 г.; Роскин, 1945—1946 гг.). Таким образом, гистохимическое выявление рибонуклеиновой кислоты позволяет и в данном случае отметить наряду со структурными изменениями клеток после лечения также и объективно регистрируемые *цитофизиологические сдвиги* в ядре и цитоплазме. Значимость этих сдвигов нельзя недооценить.

Мышь 2997. До лечения две опухоли: 1 × 1 *см* и 0,6 × 0,6 *см*. Меньшая опухоль полностью исчезла, первая же после 6 инъекций (по 15 КЕ) почти не изменилась в своих размерах. *Гистологическая картина* опухоли *до лечения* — аденокарцинома молочных желез, состоящая из типично окрашивающихся клеток с хорошо структурированными ядрами, с очень незначительными зонами дегенерации или распада. *После лечения* опухоль резко меняет свою гистологическую и цитологическую структуру (рис. 117—120). Видны обширные зоны дегенерирующих клеток. В

большинстве клеток наблюдается гомогенезация ядерных структур. Ядра, как правило, густо закрашиваются гематоксилином. Размеры ядер опухоли уменьшились. Появились значительные очаги явно выраженной клеточной дегенерации. Резко усилилась инфильтрация злокачественной ткани клетками лимфоидного и гистиоцитарного типа, которые то пронизывают раковую ткань, то окружают отдельные небольшие группы измененных злокачественных клеток, где отдельные раковые клетки как бы теряются в массе мелкоклеточного инфильтрата (рис. 120—121).

Детальный цитологический анализ круглоклеточного инфильтрата, о котором было сказано выше, показывает, что он состоит не только из клеток лимфоцитарного типа, но здесь часто встречаются моноциты и крупные гистиоциты с колесовидными ядрами, а также типичные макрофаги. Разница между опухолевой тканью до и после лечения еще более отчетливо выступает после сравнительного изучения рибонуклеиновой кислоты в плазме раковых клеток до и после лечения. Под влиянием шизотрипанного препарата количество рибонуклеиновой кислоты в целом резко падает в опухолевой ткани. Многие, если не все, дегенерирующие раковые клетки совсем не дают гистохимической реакции на рибонуклеиновую кислоту. Наряду с такими клетками находятся элементы круглоклеточного инфильтрата, богатые рибонуклеиновой кислотой, диффузно пропитывающей всю цитоплазму, что их четко отличает от дегенерирующих раковых клеток.

Все эти данные в целом показывают, что в опухоли мыши № 2997, несмотря на то, что *макроскопически регистрируемый эффект — стабилизация — не мог значительно импонировать наблюдателю, внутренние, интимные изменения в структуре опухолевой ткани, в строении раковых клеток и их физиологии были настолько существенны, что коренным образом меняли трактовку данного случая, как простую задержку роста раковой опухоли.*

Переходим теперь к рассмотрению гистологических изменений тех опухолей из 73-го опыта, которые в результате лечения уменьшились

Мышь № 2986. В результате 12 инъекций (по 5 КЕ) опухоль уменьшилась (было 2,5 × 2 *см*, стало 1,6 × 1,6 *см*).

Гистологическая картина *до лечения* — типичная карцинома молочной железы; видны многочисленные митозы, в то время как очаги распада и дегенерации почти отсутствуют, изредка встречаются отдельные некрупные геморрагические участки.

После лечения картина этой же опухоли резко меняется. Основное, что наблюдатель видит на препаратах — это обширные гомогенизированные, так сказать, расплавленные участки опухолевой ткани. В одних из таких участков встречаются еще обломки клеток и ядер, в других же — видна лишь белковая однотипно окрашенная масса, местами, особенно по периферии, пронизанная мелкоклеточным инфильтратом, также в значительной своей части находящаяся в стадии дегенерации и распада. Попытки найти в этой опухоли группы характерных раковых клеток оказались тщетными. В зависимости от последнего положения приходится признать, что эта мышь, макроскопически имевшая опухоль, в действительности, конечно в пределах гистологического анализа, должна была бы считаться излеченной. Характерное для раковой ткани значительное содержание рибонуклеиновой кислоты резко пало. Словом, после лечения изменилась морфологическая и цитофизиологическая характеристика опухолевой ткани коренным образом.

Следует отметить еще один важный момент: *лизис и резорбция остатков разрушенных злокачественных тканей, как правило, значительно отстают от процесса их дегенерации и умирания.* Повидимому, требуется

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

особое состояние физиологических механизмов, чтобы этот процесс протекал с достаточной быстротой. Мы видели и прежде на перевивающихся опухолях, а теперь на спонтанных опухолях, что процессы разрушения и процессы резорбции и лизиса разрушенной ткани протекают раздельно. У целого ряда подопытных животных можно было установить такие «мнимые опухоли», в которых, в действительности, раковые клетки нацело или в огромной своей массе были разрушены. Нужны, повидимому, какие-то добавочные факторы, чтобы разрушение злокачественной ткани и ее лизис протекали одномоментно. Когда это имеет место, то наблюдается быстрое исчезновение опухоли, в других же случаях эти процессы текут раздельно или же второй процесс задерживается, тогда после лечения мы длительно наблюдаем стабилизацию размеров опухоли или только относительно небольшое ее уменьшение.

Мышь № 2990. Гистологический анализ биопсированного кусочка, взятого *до лечения* дает картину геморрагической цистокарциномы. После применения 6 инъекций (по 5 КЕ) шизотрипанного препарата опухоль уменьшилась (было 0,5 × 0,5 *см*, стало 0,2 × 0,2 *см*).

После лечения микроскопическая структура опухоли существенно изменилась. Повсюду видны расплавленные клетки с гомогенизированной плазмой, слившейся в сплошные и однотипно окрашивающиеся большие массы. Клеточные границы видны только у ограниченного числа клеток Структура ядер сильно изменена; ядра густо закрашиваются гематоксилином. Конфигурация ядер неправильная. Встречается очень много ядер пикнотического типа и с далеко зашедшими явлениями дегенерации. Наряду с такими картинами видны относительно небольшие участки неизмененной или мало измененной злокачественной ткани. Таким образом, в этой опухоли наряду с макроскопически видимым уменьшением можно установить значительные гистологические и цитологические изменения, однако не приведшие к полному исчезновению злокачественной ткани в тот момент, когда опыт по лечению мыши пришлось прервать.

В конце главы мы хотим привести еще несколько описаний спонтанных опухолей после лечения шизотрипанным препаратом.

Мышь 1-М. Картина опухоли *до лечения*: типичная аденокарцинома; опухоль богата кровеносными сосудами, выполненными кровью, встречаются отдельные участки геморрагии; между тяжами раковых клеток находится очень слабо развитая соединительно-тканная строма. Опухоль интенсивно растет: на 100 полей зрения микроскопа установлено 59 митозов. Ядра раковых клеток весьма полиморфны и содержат укрупненные ядрышки.

В результате лечения опухоль значительно уменьшилась. Но действительное уменьшение опухолевой ткани много больше макроскопически определяемого размера, так как на препаратах видно, что удаленная опухоль состоит в основном из соединительной ткани, занимающей примерно $^2/_3$ всей площади опухолевой массы, в которой только $^1/_6$ часть составляет два маленьких узелка раковой ткани. Остальную часть опухоли занимает зона распавшихся раковых клеток, остатки ядер или же ядра в состоянии пикноза или кариорексиса, среди которых местами видны единичные неизмененные раковые клетки.

Рассматривая два небольших раковых узелка, оставшихся от относительно большой опухоли, мы видим, что раковые клетки лежат беспорядочной массой и только местами сохранились просветы протоков, выполненных каким-то содержимым. Эти опухолевые узелки имеют местами расширенные кровеносные сосуды. *Делящиеся клетки отсутствуют.* Среди обычных ядер раковых клеток встречаются ядра в разных стадиях дегене-

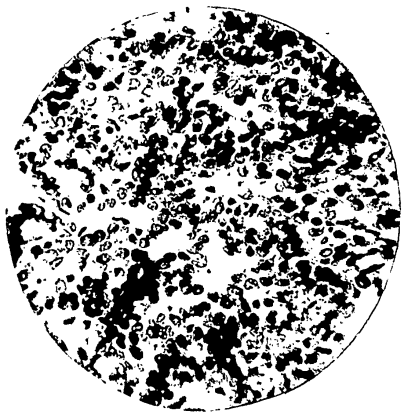


Фото 111. Гистологическое строение спонтанной аденокарциномы мыши 5027 до лечения; увеличение × 600

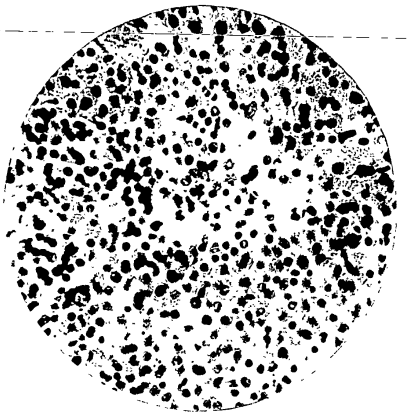


Фото 112. Участок спонтанной аденокарциномы 5027 после лечения, на месте распадающейся раковой ткани видны лимфо-гистицитарные клетки; увеличение × 600

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

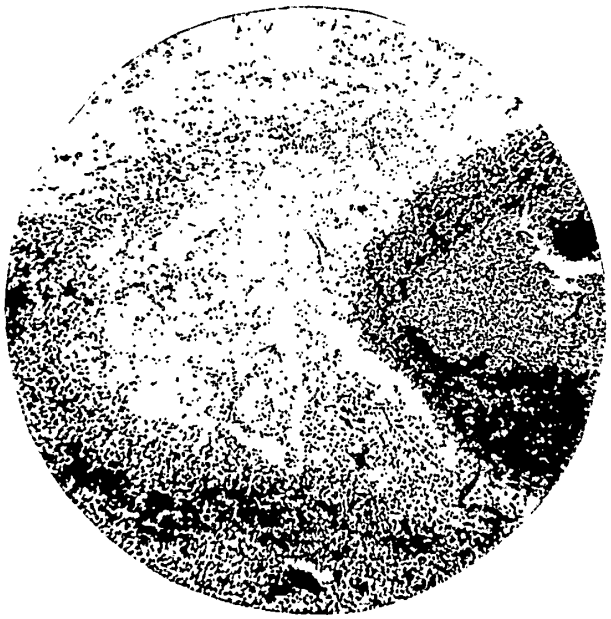


Фото 113 Гистологическая картина спонтанной аденокарциномы мыши 5027 после лечения. Видны обширные поля расплавленной раковой ткани, малое увеличение

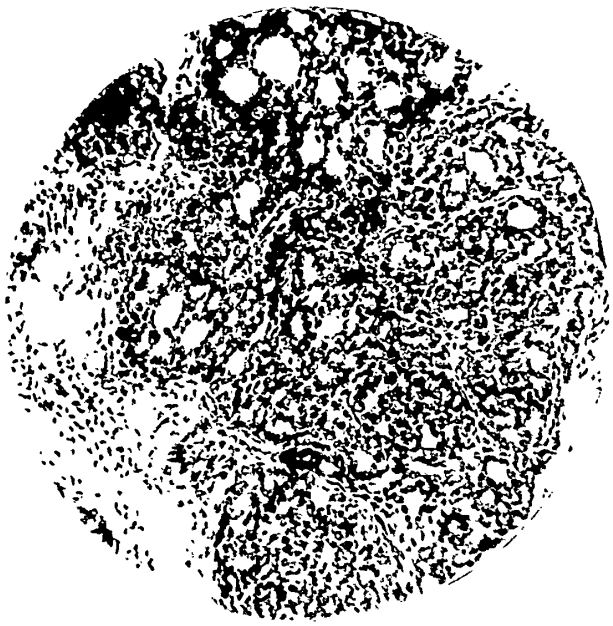


Фото 114 Гистология спонтанной аденокарциномы мыши 2995 до лечения

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Фото 115 Картина спонганной аденокарциномы 2995 после лечения, видны ячейки дегенерирующих раковых клеток среди участков расплавленной опухоли, малое увеличение

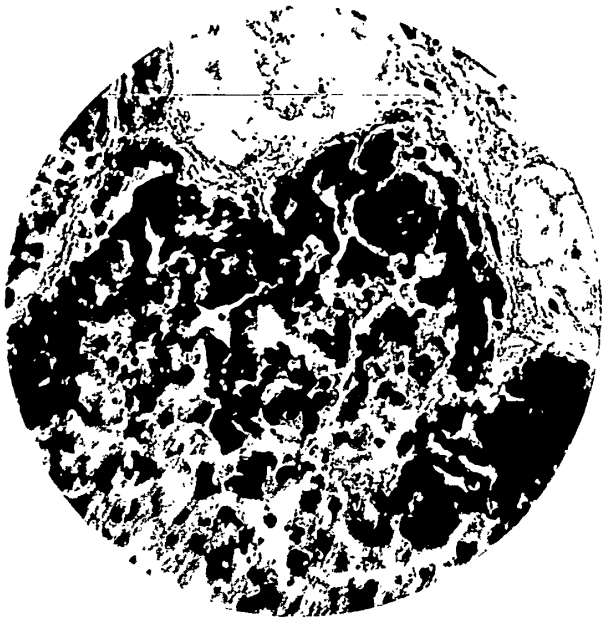


Фото 116. Участок дегенерирующих после лечения раковых клеток в опухоли 2995, увеличение×600

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

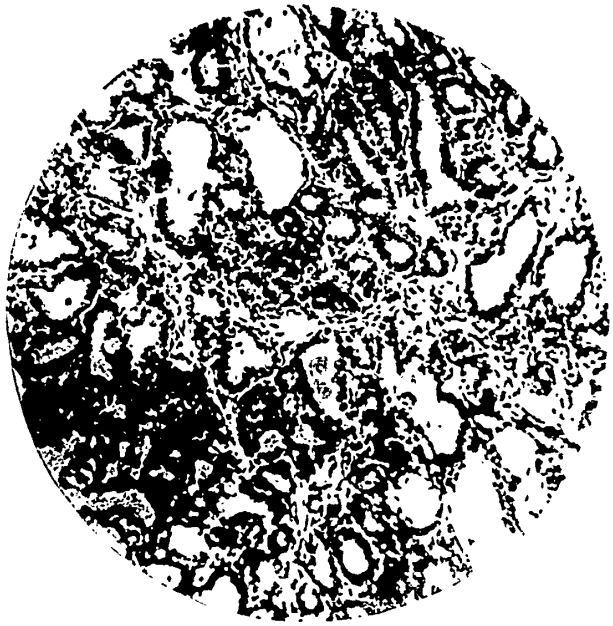


Фото 117 Гистология спонтанной аденокарциномы мыши 2997 (до лечения), малое увеличение

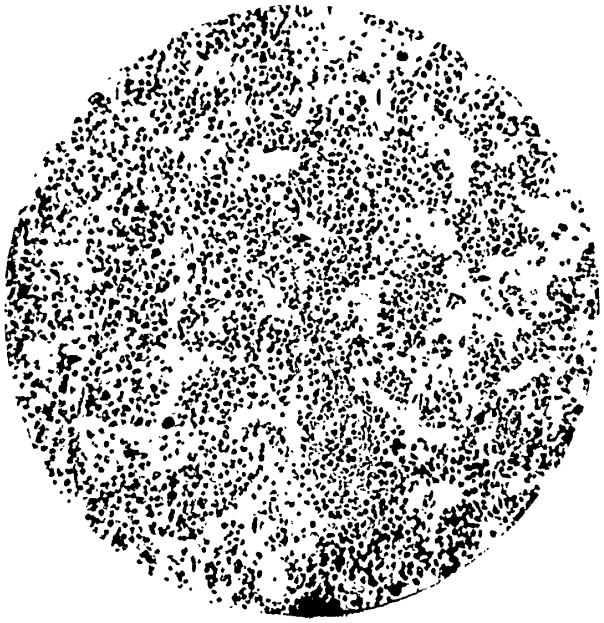


Фото 118 Резкое изменение структуры спонтанной опухоли мыши 2997 под влиянием лечения шизотрипанным препаратом, наблюдается дегенерация раковых клеток, уменьшение их ядер, появление обширной инфильтрации лимфо - гистиоцитарными клетками, малое увеличение

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Фото 119 Участок дегенерирующих раковых клеток в леченной опухоли мыши 2997, увеличение ×600

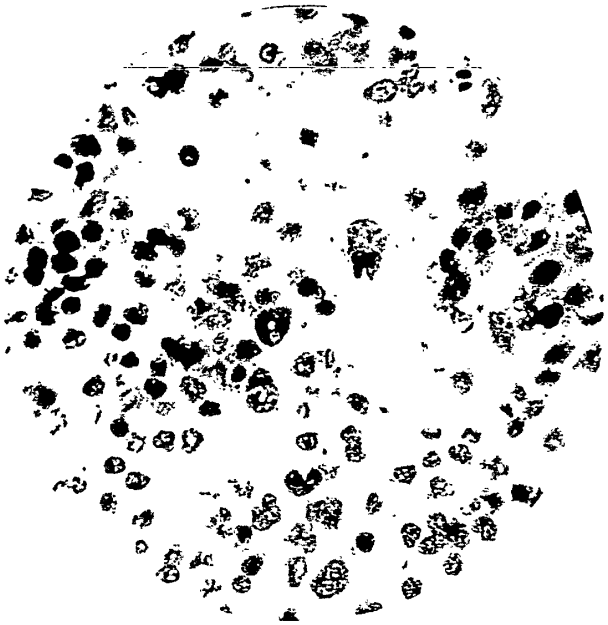


Фото 120 Участок опухоли 2997 после лечения, видны единичные раковые клетки среди лимфо-гистиоцитарных клеток, увеличение×600

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

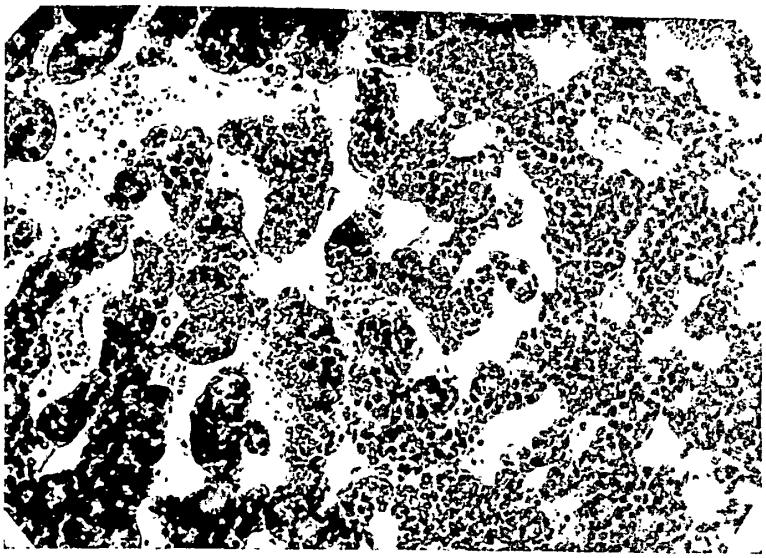
Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Рис. 121 Участок опухоли 2997 после лечения, видны полибласты и лимфоциты на месте бывшей раковой ткани, увеличение × 900

Рис. 122 Изменение митохондрий клеток спонтанной карциномы мыши под влиянием действия шизотрипанного препарата, в верхнем ряду—нормальные митохондрии, в нижнем ряду — явления дегенерации митохондриального аппарата во время лечения

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6



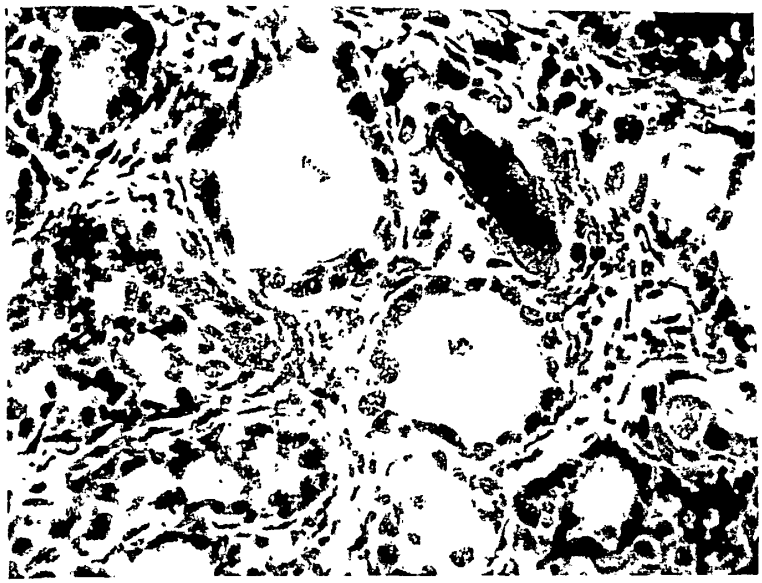
а

б

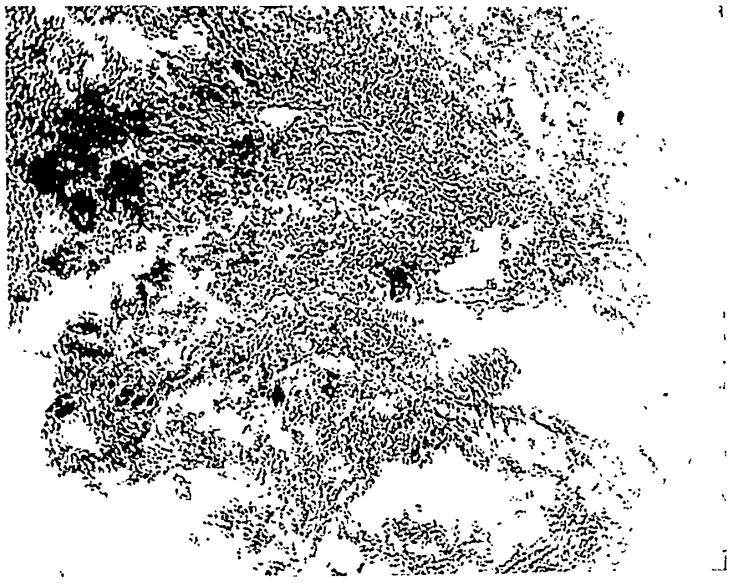
Фото 123 Спонтанная аденокарцинома мыши 7718 до и после курса лечения шизотрипанным препаратом, *а*—до лечения, *б*—после лечения—основная масса опухоли состоит из разрушенных или разрушающихся раковых клеток; увеличение × 200

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6



а

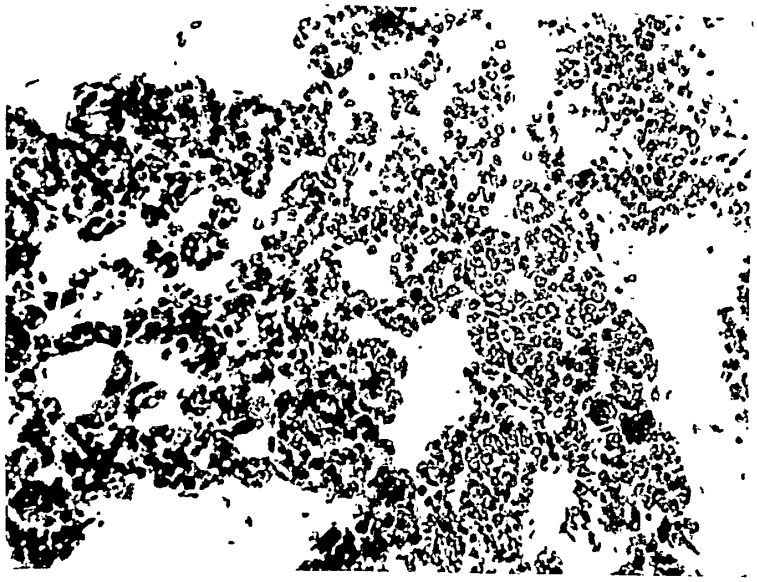


б

Фото 124 Спонтанная аденокарцинома мыши 6085 до (*а*) и после лечения шизотрипанным препаратом (*б*) *а* — при увеличении × 400, *б* — при увеличении × 80

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6



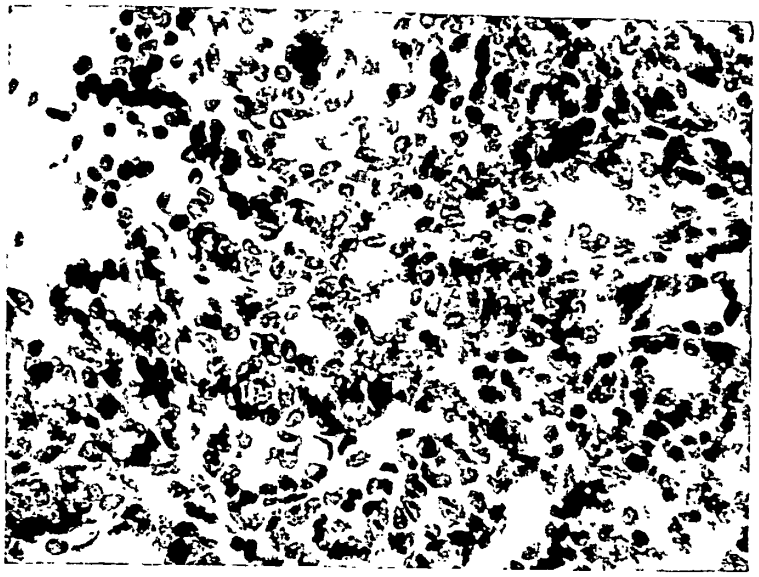
а

б

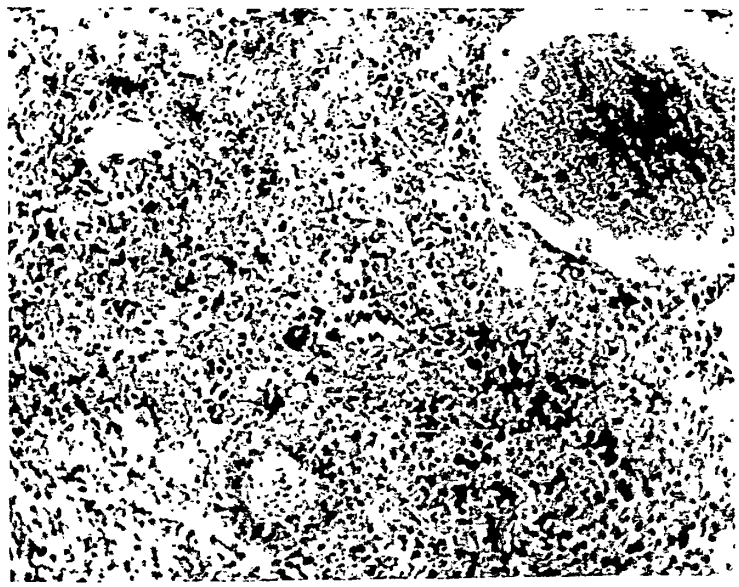
Фото 125 Спонтанная аденокарцинома мыши 5447 до (*а*) и после лечения низотрипанным препаратом (*б*), а—при увеличении × 200, *б*—при увеличении × 80

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6



а



б

Фото 126. Спонтанная аденокарцинома мыши 5647 до (*а*) и после лечения цизотрипиным препаратом (*б*): *а*—при увеличении×400, *б*—при увеличении×80

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Рис. 127а Структура ядер спонтанной карциномы 2986 до лечения (верхний рисунок) и стадии постепенной дегенерации ядер под влиянием лечения шизотрипанным препаратом, рисунок × 1500

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

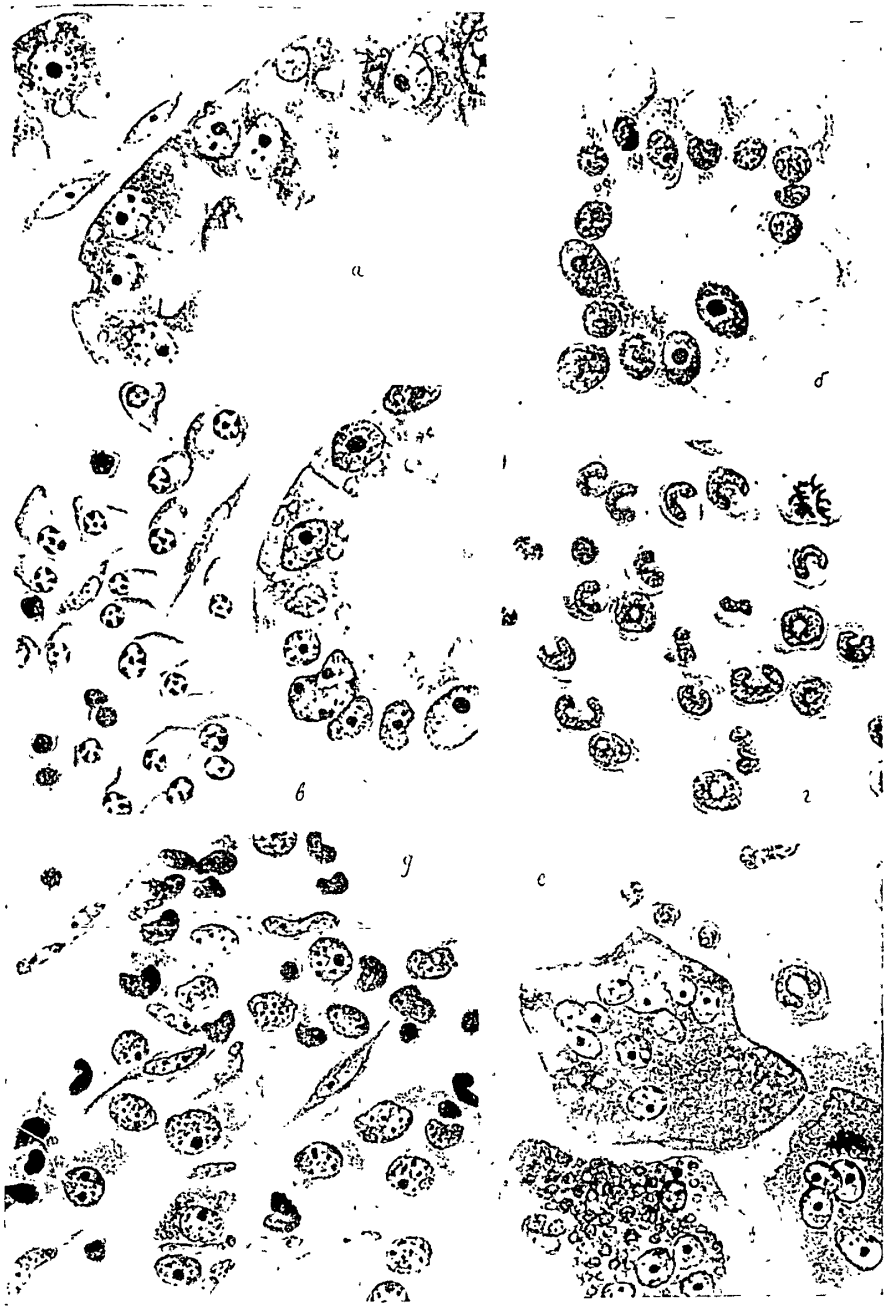
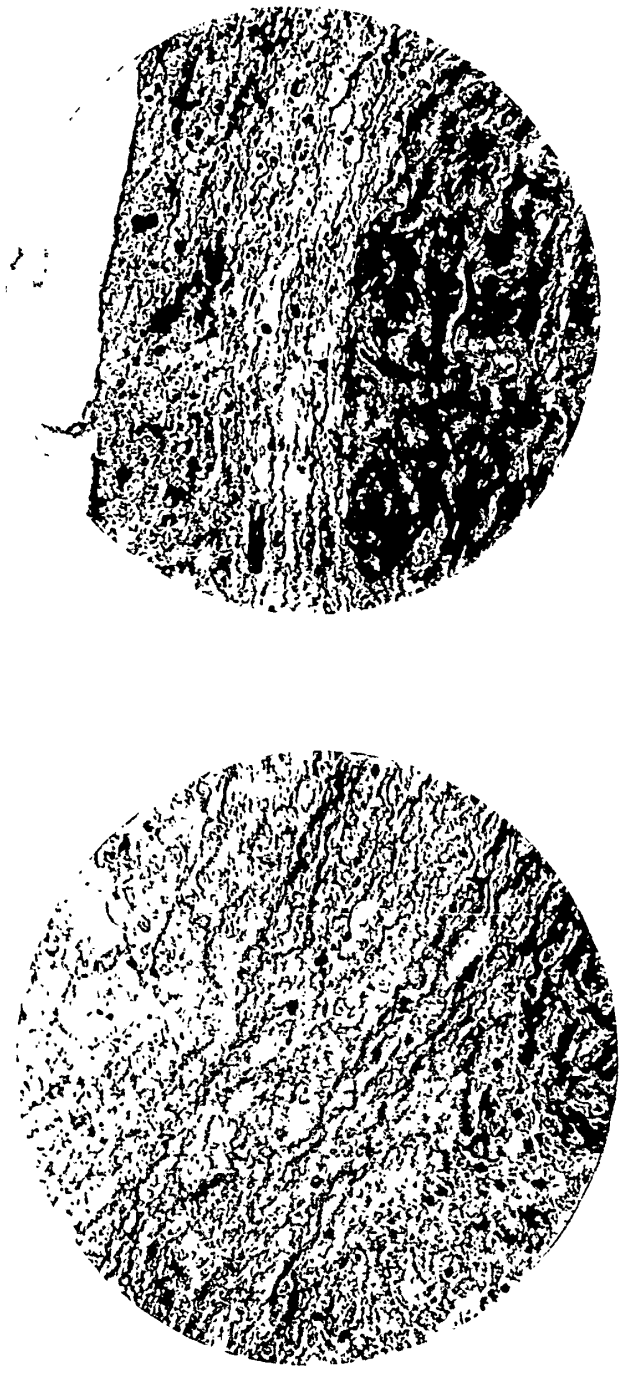


Рис. 127б Изменения гистологической структуры спонтанной аденокарциномы мыши под влиянием цизотрипанного препарата: *а* — явления вакуолизации цитоплазмы раковых клеток, *б* — образование многоядерных симпластов, *в* — проникновение лимфоцитов, плазматических клеток и фибробластов в раковую ткань, *г* — скопление гистоцитов и лейкоцитов, *д* — прорастание фибробластов в дегенерирующую раковую ткань *е* — появление многоядерных гигантских клеток

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6



Фиг. 128 а, б. В результате лечения саркомы препаратом на месте злокачественной ткани происходит интенсивное образование волокнистой соединительной ткани

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

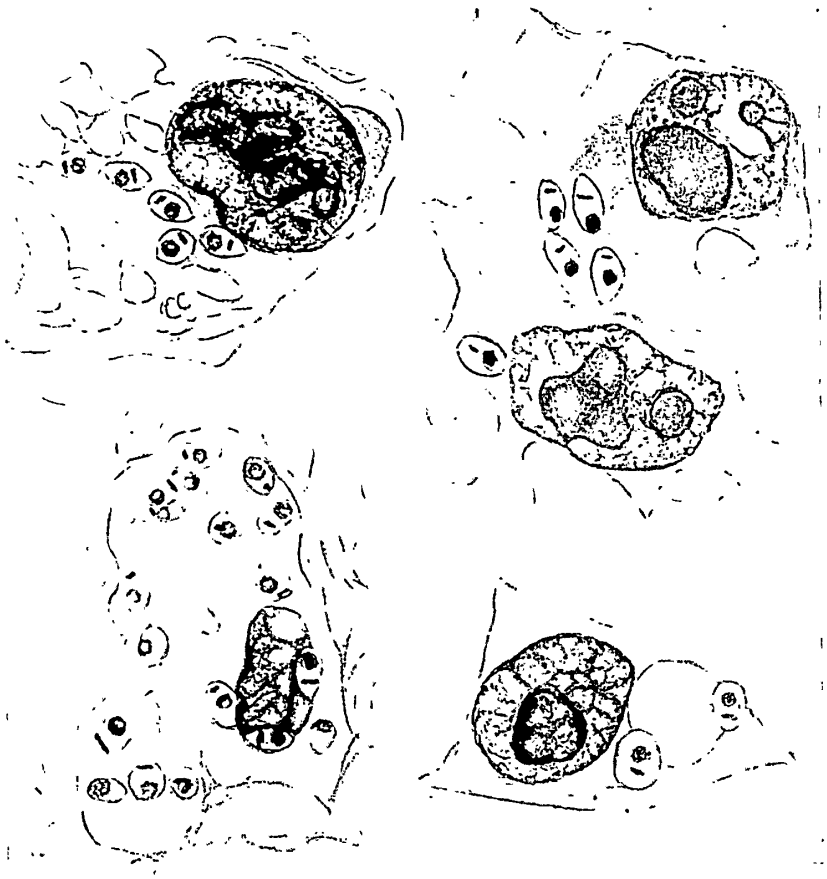


Рис 129 Клетки из зоны роста саркомы Крокера, культивируемой на искусственной питательной среде; в пораженных шизотрипанум клетках саркомы видны явления дегенерации

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

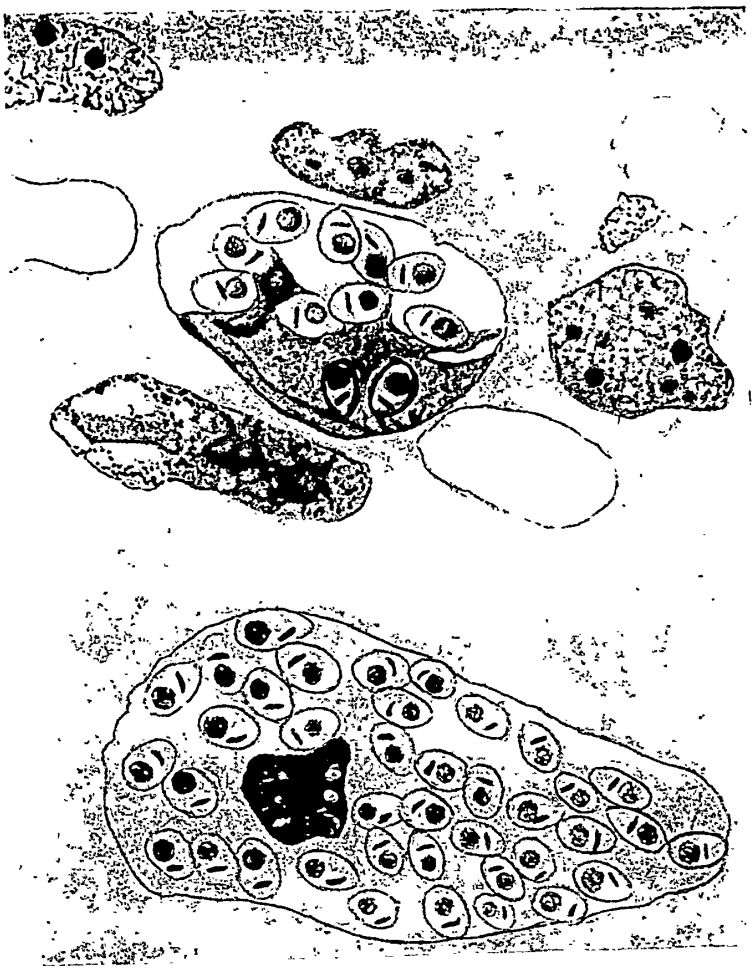


Рис. 130 Лизис цитоплазмы и дегенерация ядра под влиянием шизотрипанум, проникших в клетки саркомы Крокера

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

нерации. От остальных участков опухоли раковые узелки отграничены мощным слоем соединительной ткани с лимфоцитарным барьером.

Как было уже сказано, соединительная ткань вместе с жировой клетчаткой занимает $^2/_3$ удаленной опухоли. Мощные слои соединительной ткани состоят из фибробластов, большого числа гистиоцитов и лимфоцитов. Окраска препарата по Ван-Гизону обнаруживает большое число коллагеновых волокон, которые местами образуют широкие полосы. В соединительной ткани много клеток гистиоцитарного типа с желтыми включениями в плазме.

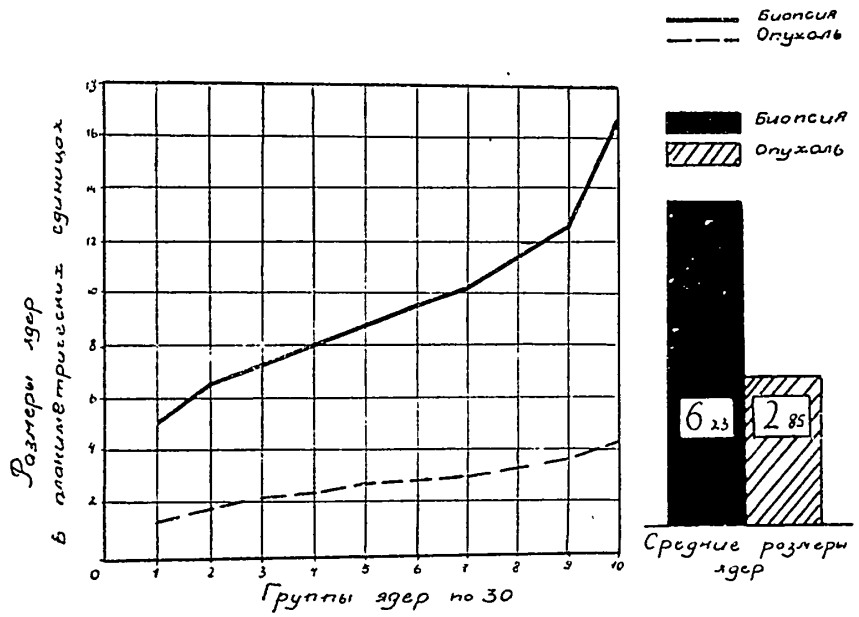


Рис XXVII Размеры ядер спонтанной карциномы мыши 13 до и после лечения шизотрипанным препаратом, одновременно с уменьшением размеров ядер число митозов упало с 64 до 1 (на 100 полей зрения микроскопа)

Таким образом, мы видим, что на месте большой, энергично растущей опухоли, в результате применения шизотрипанного препарата, осталось два маленьких узелка, вся остальная опухоль замещена интенсивно разросшейся соединительной тканью с мощными коллагеновыми новообразованиями, богатой гистиоцитами и клетками лимфоцитарного типа. Таким образом, в этой опухоли, наряду с глубоким распадом раковой ткани, наблюдается активизация соединительной ткани.

В заключение мы хотим остановиться на гистологических картинах некоторых спонтанных опухолей (№№ 52-М, 56-М, 57-М и 70-М), леченных шизотрипанным препаратом и специально удаленных до окончания опыта, чтобы иметь возможность *уловить некоторые промежуточные стадии действия шизотрипанного препарата* на опухолевую ткань. Картины, которые мы могли наблюдать в этих опухолях, заставили обратить особое внимание на чрезвычайно мощную реакцию не только со стороны гистиоцитов, лимфоцитов, но и со стороны плазматических клеток. Гистологические наблюдения показали, что на этих относительно ранних этапах лечения наблюдается чрезвычайно мощная лимфоцитарная и гистиоцитарная реакция, в которой активное участие принимают плазматические

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

клетки, причем многие плазматические клетки находятся в процессе деления как митотического, так и амитотического. Эти плазматические клетки проникают между раковыми клетками. Наряду с многочисленными плазматическими клетками на препаратах встречается большое количество гистиоцитов с желтыми включениями в цитоплазме. Эти клетки расположены как отдельными группами, так и среди раковых клеток, иногда вблизи сосудов, выполняя и их просветы. Плазма многих гистиоцитов отличается резко повышенной базофилией.

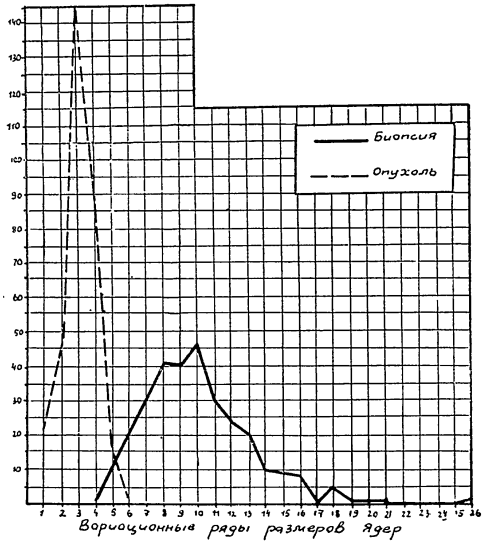


Рис. XXVIII. Кривые, показывающие вариацию размеров ядер спонтанной карциномы 13 до и после лечения шизотрипанным препаратом; наблюдается резкий сдвиг кривой влево и смена многовершинной кривой одновершинной, характерной для незлокачественных клеток

В участках значительно измененной раковой ткани встречаются гигантские многоядерные клетки, плазма которых иногда содержит включения желтого цвета. Эти гигантские клетки дают интенсивную реакцию на рибонуклеиновую кислоту.

На более поздней стадии действия шизотрипанного препарата, как это имеет место в опухоли 57, когда на месте бывшей злокачественной ткани развивается обширная фибробластическая ткань, мы видим затухание гистиоцитарной и лимфоцитарной реакции и одновременно уменьшение числа плазматических клеток.

К описанию опухолей 52, 56, 57 и 70 надо добавить, что эти опухоли были специально исследованы на состояние митохондриального аппарата

в раковых клетках. Повидимому, под влиянием шизотрипанного препарата *происходит серьезное нарушение митохондриального аппарата злокачественных клеток*, что сказывается на его способности типично окрашиваться по методам Рего или Альтмана.

Изменение окрашиваемости митохондрий связано с изменением их физико-химических свойств. Поскольку митохондрии играют важную роль в процессах внутриклеточного метаболизма, изменение их свойств указывает на изменение метаболизма раковых клеток под влиянием шизотрипанного препарата. Как мы увидим далее, это предположение находит свое обоснование и в опытах с влиянием шизотрипанного препарата на дыхание злокачественных тканей (рис. 122).

Можно было бы еще продолжить изложение гистологических и цитологических наблюдений над действием шизотрипанного препарата на другие спонтанные опухоли, например, 13, 7718, 6085, 5447, 5647 и 2986 (рис. XXVII, XXVIII, 123, 124, 125—127). Но и сейчас в достаточной мере четко вырисовываются определенные закономерности, позволяющие, хотя и в общих чертах, представить себе те процессы, которые протекают в спонтанных опухолях под влиянием биотерапевтического воздействия. Обобщение этих процессов, по существу, вводит нас в рассмотрение проблемы механизма действия противоракового антибиотика на злокачественные клетки, что является содержанием следующей части нашего труда.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

VI часть

МЕХАНИЗМ ДЕЙСТВИЯ АНТИБЛАСТОМНОГО ПРЕПАРАТА ИЗ ШИЗОТРИПАНУМ НА РАК

ЦИТОЛОГИЧЕСКИЙ И ГИСТОЛОГИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ МЕХАНИЗМА ДЕЙСТВИЯ ШИЗОТРИПАННОГО ПРЕПАРАТА

Возникающий под влиянием шизотрипанного препарата в злокачественных опухолях процесс слагается из *целого ряда* моментов, которые в своей совокупности позволяют не только стабилизировать или значительно уменьшить, но в ряде случаев полностью излечить далеко зашедшие в своем развитии спонтанные опухоли. Наиболее характерные явления этого процесса должны быть отмечены более подробно. Прежде всего остановимся на кариологических изменениях.

а. Изменение размеров ядра

В наших опытах, особенно при анализе начальных и средних стадий действия шизотрипанного препарата на опухоль, неоднократно приходилось прибегать к кариометрическим исследованиям, чтобы привести объективные доказательства уменьшения ядерных размеров. Чтобы оценить биологическое значение этого явления, надо вспомнить, что средний размер ядра является весьма характерным признаком клеток каждой определенной ткани. Этот признак определяется такой биологически существенной закономерностью как ядерно-плазменное соотношение. Оно отражает и функциональные особенности данных клеток, стадию их развития, характер их обмена. Ядерно-плазменные отношения подчиняются следующим правилам. 1) уменьшение ядерно-плазменного отношения связано с уменьшением скорости роста и синтеза живой массы; и обратно, чем выше ядерно-плазменное отношение, тем жизненные процессы текут быстрее;

2) во взрослом организме в клетках «лабильных», интенсивно размножающихся (например, клетки половых желез, кроветворных органов), ядерно-плазменные отношения выше, чем в клетках уже переставших размножаться.

Таким образом, характер метаболизма, способность к непрестанному росту и размножению находит свое отражение в ядерно-плазменных отношениях и, тем самым, в размерах ядра. Вот почему таким существенным надо признать явление уменьшения ядерных размеров раковых клеток под влиянием шизотрипанного препарата, — оно с несомненностью свидетельствует и об изменении уровня и, можно полагать, характера метаболизма клеток опухоли.

Размеры ядер раковых опухолей были неоднократно предметом специальных исследований. Как было установлено работами Епанчина (1928), Гейберга (1933, 1934), Эриха (1937), ядра злокачественных тканей являются, как правило, гипертрофированными. Вермель (1933) мог подтвердить это положение и показать, что ядра раковых опухолей не только увеличены, но и обладают значительным полиморфизмом и размерной вариабильностью. Эрих (1937) пришел к выводу, что наблюдаемое увеличение раковых клеток (и соответственно ядер) в 2—4 раза является *«анатомическим выражением анаплазии и каталлазии злокачественной опухоли»*. Общебиологические соображения и многочисленные данные современной цитологии не позволяют принять приведенное положение без ряда оговорок и ограничений. Но и при этих условиях изменение размеров ядра является признаком, с которым цитолог должен считаться, если не для определения злокачественной природы той или иной ткани, то, во всяком случае, для *учета морфофизиологических сдвигов, происходящих в изучаемых клетках под влиянием определенных факторов, в данном случае — шизотрипанного препарата.*

б. Изменение митотического индекса

Падение числа митозов было многократно нами установлено в спонтанных опухолях после действия шизотрипанного препарата. Это явление наступает относительно скоро также и в тех опухолях, где макроскопически определяется «стабилизация опухоли». Работы Кэзи (1935, 1937) и Пирсона (1936) показали возможность использования так называемого митотического коэффициента для определения тех изменений, которые происходят в опухоли. Отметим, что для Кэзи и Пирсона целью исследования служило установление не только признаков и степени злокачественности исследуемых опухолей, но возможности клинического прогноза, базирующегося на цитологическом анализе материала, полученного при биопсии.

Однако с точки зрения современных цитологических знаний нельзя принять основные положения Кэзи без серьезного обсуждения. Прежде всего надо помнить, что никак *нельзя свести основной феномен злокачественности только к частоте деления клеток*, образующих опухоль. Поступить так, значило бы забыть о других важных свойствах раковых клеток: способности к инфильтрирующему росту, тесно связанной со способностью к деструкции окружающей ткани; относительной резистентности к воздействию защитных сил организма и его гормональных факторов; приспособляемости к локальным условиям дыхания и питания. Помимо этих моментов, надо учесть и общецитологические данные, показывающие, что размножение клеток может происходить в пределах одной и той же ткани вовсе не по схеме равномерно текущего процесса, а как процесс волнообразный, имеющий свою, обусловленную рядом факторов, ритмику, с нарастаниями и спадами. Поэтому становится понятной осторожность, с какой надо подходить к толкованию значимости митотических коэффициентов. Так, например, митотическая активность нормального эпидермиса мыши имеет характерный суточный ритм.

Возможные сомнения в оценке биологического смысла установленных нами сдвигов митотической активности отчасти снимаются тем соображением, что биопсии проводились всегда примерно в одно и тоже время дня, однако основным доводом является исследование Блюменфельда (1943), показавшего на злокачественных опухолях мышей, что в отличие от нормальных тканей с их суточным ритмом деления, митотическая активность раковой ткани *остается практически постоянной* в течение дня и ночи. Кроме того, следует указать на работу Буллаха (Bullough, 1947), доказавшего, что деление клеток в нормальной молочной железе мыши является циклическим процессом, причем наибольшее число митозов наблюдается на третий день течки и, вновь, — в конце ее. Совершенно иначе протекают деление в злокачественных опухолях молочных желез, где

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

число митозов всегда *велико, постоянно и не может быть экспериментально изменено введением эстрогенных гормонов.*

Учитывая в целом всю совокупность установленных изменений процессов деления злокачественных клеток под влиянием биотерапевтического лечения, мы должны прийти к нижеследующему выводу: *значительное снижение митотического коэффициента вплоть до полной остановки деления — явление, широко наблюдаемое в спонтанных опухолях после действия шизотрипанного препарата, служит признаком глубоких биологических изменений, происходящих в опухоли.* Особо надо отметить, что во многих опухолях резкое падение митотического индекса *наблюдалось уже на ранних этапах* биотерапевтического воздействия.

в. Влияние биопсии на размножение клеток злокачественных опухолей

Рассматривая вопрос о митотическом индексе леченных спонтанных опухолей мышей, мы должны остановиться еще на одном вопросе. Дело в том, что у всех мышей со спонтанными опухолями как контрольных, так и подвергшихся лечению шизотрипанным препаратом, до начала опыта производилась биопсия. Поэтому вполне естественен вопрос: не может ли влиять хирургическая травма подавляющим образом на число митозов? Мы не производили в этом отношении специальных наблюдений, так как в литературе можно найти достаточно доводов в пользу того, что операционная травма от частичного удаления опухоли вероятнее всего малигнизирует процесс.

В онкологической практике нередко отмечают усиленный рост опухолей после пробной биопсии. Поэтому многие хирурги избегают биопсии или прибегают к ней непосредственно перед радикальной операцией.

Из литературы мы знаем, что в опытах Натера аденокарциномы мышей росли быстрее у тех мышей, у которых автор острой ложечкой вынимал из опухоли маленькие кусочки, после чего операционная рана закрывалась мастизолем. Надо отметить, что уже на 4-й день размеры оперированных опухолей были больше, чем у контрольных.

В литературе мы также находим указания, что количество метастазов в дегтярном раке можно повысить повторными биопсиями.

Н. Соболева и Поляков (1935), проведя свои опыты с влиянием биопсии на количество митозов, пришли к следующим выводам:

1. Биопсия, произведенная скальпелем или ножницами, несомненно отражается на количестве митозов в экспериментальных опухолях; и дегтярный рак мышей и перевиваемая опухоль (штамм Эрлиха), и крысиная опухоль Флекснер-Джоблинга дают *нарастание числа митозов* в подавляющем числе случаев. Хирургическая травма является, по-видимому, *прямым или косвенным стимулирующим фактором для последующего опухолевого роста.*

2. Нерадикальная операция экспериментальных дегтярных опухолей (удаление папиллом) также, по-видимому, влечет за собой ускорение перехода доброкачественной опухоли в злокачественную. Соболева и Поляков заканчивают свою статью: «...биопсия есть мероприятие, являющееся мощным возбудителем опухолевого процесса».

Мы не будем подымать здесь абстрактный спор о том, в какой мере, в каких опухолях и при какого рода травмах это явление проявляется в наибольшей или наименьшей мере, одно только ясно: *наши эксперименты по лечению спонтанных опухолей производились благодаря биопсиям в осложненных условиях. И это надо помнить при учете общих и специально гистологических итогов описанных нами экспериментов.*

Сопоставление наших клинических и экспериментальных наблюдений убедительно показывают, что *в условиях применения шизотрипанного препарата биопсия не оказывает отрицательного влияния на регрессию опухоли.*

г. Изменение ядрышка

Уменьшение ядрышка в злокачественных клетках — явление, широко распространенное в опухолях, подвергавшихся действию шизотрипанного препарата. Прогностическое и диагностическое значение этого феномена мы подробно обсуждали ранее. Добавим только, что Бродерс (Broders), много работавший над проблемой специфических свойств раковой ткани, также придает важное значение размерам ядрышка, соотношениям величин ядра и ядрышка, а также вариабильности формы и величины ядра. Здесь же еще раз надо подчеркнуть всю биологическую значимость уменьшения ядрышка. Согласно гипотезе, которую в русской науке защищали Богоявленский (1911) и Догель (1925), ядрышко тесно связано с процессом регуляции хроматина в ядре, оно является трансформатором хроматиновых веществ ядра. Наблюдения последних лет (Касперссон, Браше, Серра, Роскин) говорят в пользу этой гипотезы: ядрышко тесно связано *с процессами метаболизма как ядра, так и всей клетки*, энергично участвуя в обмене рибонуклеиновых кислот и, возможно, являясь местом синтеза гистонов (Серра, 1944). Эти данные заставляют внимательно изучать ядрышки в опухолевых клетках до и после лечения.

Как мы могли установить, под влиянием шизотрипанного препарата происходит резкое изменение ядрышка в раковых клетках, причем происходит *не только уменьшение размеров ядрышка, но и падение содержания в нем рибонуклеиновой кислоты.* Эти моменты должны быть особо отмечены и должно быть подчеркнуто значение этих явлений для цитофизиологической характеристики клеток леченных опухолей.

д. Лимфоцитарная и гистоцитарная реакция

Просматривая гистологические картины спонтанных опухолей до и после лечения шизотрипанным препаратом, мы не можем пройти мимо появления в определенной и в относительно ранней стадии четко выраженной *лимфоцитарной, моноцитарной и гистиоцитарной реакции.* Надо признать, что гистологическая картина в разных опухолях меняется и по интенсивности круглоклеточной реакции и по ее клеточному составу, что зависит от характера опухоли, состояния организма, дозы шизотрипанного препарата и, по-видимому, от некоторых других еще не вскрытых причин. Ведь на препаратах мы видим только «разрозненные кадры» единого процесса лимфо-гистиоцитарной реакции, которую мы должны трактовать как процесс защитный, ибо он возникает закономерно под влиянием активно действующего биопрепарата и только в тех опухолях, которые или остановились в своем росте, или же начали уменьшаться. Необходимо подчеркнуть, что на поздних этапах действия шизотрипанного препарата, когда наступило значительное уменьшение опухоли, процессы дегенерации раковых клеток закончились и начались процессы гомогенизации, «расплавления» злокачественной ткани, то там постепенно затухает и лимфо-гистиоцитарная реакция. По-видимому, большая часть лимфоцитов и гистиоцитов гибнет вслед за погибающей злокачественной тканью. И в завершении процесса — окончательном лизисе разрушенных клеточных элементов участвуют уже другие факторы, покуда нами точно не определенные. Как бы то ни было, но *стадия активного участия лимфоцитарных*

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

и гистиоцитарных клеток является существенным моментом в механизме действия шизотрипанного препарата.

Высказанные положения можно дополнить теми относительно бедными материалами, которые можно найти в литературе по этому вопросу. Как известно, в литературе нет единого мнения о значении инфильтрации опухоли лимфоцитами и гистиоцитами. В то время как одни исследователи утверждают, что эти элементы обладают специфическим или неспецифическим антибластомным действием, другие — отрицают это положение, хотя совершенно непонятно, на каком основании можно считать, что лимфоцитарные, моноцитарные и гистиоцитарные клетки, защитное значение которых принимается во всех остальных патологических процессах, не должны играть защитной роли при раке. Даже если условно принять, что все эти клеточные элементы не играют роли в специфическом антибластомном защитном механизме, то как можно отрицать их защитное значение в процессах нейтрализации продуктов распада, образующихся при разрушении и некрозе раковых клеток? Но надо особо подчеркнуть, что наличие круглоклеточного инфильтрата (в широком смысле этого слова) вовсе не обусловливается присутствием в опухоли клеточного распада, как это некоторые исследователи утверждают. *Проникновение в опухоль лимфоцитов и гистиоцитов имеет место и там, где отсутствуют какие-либо очаги некроза,* — это не только наше мнение, но убеждение ряда авторитетных патогистологов, работавших специально в области онкологии (например, Хюпер, 1930).

В защиту гипотезы антибластического действия лимфоцитарных, плазматических и гистиоцитарных клеток выступали многие исследователи: Финогенов, Мак-Картн, Бродерс, Унна и другие. Из старой диссертации Финогенова (1909), посвященной вопросу «о развитии рака в связи с проявлением тканевой реакции в организме», можно сделать следующие выводы:

а) организм противодействует в той или другой степени разрастанию раковых клеток;

б) видимым с патогистологической точки зрения проявлением этого противодействия является местная тканевая реакция;

в) местная тканевая реакция выражется в той или другой степени грануляционным, отграничивающим и организующим воспалением соединительной ткани хронического характера;

г) на высоте этого воспаления, при полном составе подвижных элементов мезенхимы, участии лейкоцитарной инфильтрации и появлении гигантских клеток, наблюдаются такие картины разрушения и организации раковых элементов, которые могут быть названы частичным самопроизвольным излечением;

д) воспалительная реакция соединительной ткани является видимым проявлением общего тонуса противодействия организма развитию и разрастанию раковых клеток и может до известной степени служить его критерием;

е) строма раковой опухоли является продуктом воспалительной реакции подлежащей ткани, и степень ее развития находится в связи не с пластическими свойствами рака, а с высотой общего тонуса противодействия организма;

ж) мелкоклеточный инфильтрат по окружности рака, если и при известном количественном и качественном составе и не задерживает в клиническом смысле роста рака, то он все же является моментом, не благоприятствующим ему.

Еще давно Да-Фано (1910) показал защитную роль лимфоцитов и плазматических клеток при *спонтанном излечении* мышиных опухолей:

эти клетки всегда окружают дегенерирующие раковые клетки. Добавим, что Соколов (1936) наблюдал, как после рентгеновского облучения лимфоцитарная инфильтрация препятствует развитию ракового имплантата.

Для Юинга (1928) и, особенно, для Мэрфи (Murphy) лимфоцитарная инфильтрация является несомненным показателем действия защитных сил организма. Тем более убедительно наблюдение Мэрфи, что во многих энергично растущих опухолях круглоклеточная инфильтрация полностью отсутствует, также и в тех случаях, где успешно развивается экспериментально имплантированная опухоль. Для Мэрфи совершенно очевидна роль лимфоцитов в противораковом иммунитете.

Нельзя не отметить на некоторых стадиях канцеролитической реакции *деятельной роли плазматических клеток*, как это мы могли наблюдать в ряде леченных опухолей, где плазматические клетки не только образуют богатые скопления в строме, но и интенсивно делятся.

Нельзя обойти и данных о значении эозинофильной инфильтрации, тем более для нас интересной, что недавно Г. Хрущов поднял вопрос о том, что эозинофилы выделяют вещества, вызывающие макрофагальную реакцию, — ее благоприятное прогностическое значение в клинике рака отмечено многими внимательными исследователями (Pego, Рубенс-Дюваль, Лам и многие другие); но наш материал был недостаточно обследован с этой точки зрения.

Возвращаясь вновь к итогам наших наблюдений, мы должны, вне зависимости от занимаемой теоретической позиции в вопросе о роли круглоклеточного инфильтрата в раковом процессе, признать экспериментально доказанным то положение, что в спонтанных опухолях (до лечения, не имевших значительных скоплений лимфоцитов и гистиоцитов) *возникает резко выраженная лимфоцитарная или смешанная лимфоцитарная и гистиоцитарная реакция, весьма характерная для стадии стабилизации опухоли и начала деструктивных процессов злокачественной ткани.*

Поддержку своего взгляда на важную роль лимфоцитарной реакции, как реакции *специфически защитной* мы находим и в новейших работах, показавших, что лимфоциты образуют как нормальные глобулины, составные части крови и лимфы, так и *глобулины — антитела.*

В свете всего сказанного лимфоцитарную реакцию следует рассматривать как момент, тесно связанный с *активацией гуморальных факторов противораковой защиты*, в то время как на моноциты и гистиоциты падает вторая стадия защиты — *канцеролластическая функция.* Словом, шизотрипанный препарат создает в злокачественной опухоли такие условия, при которых естественные клеточные факторы защиты, частично или полностью подавленные в течение обычного развития раковой опухоли, *получают возможность широко проявить себя.*

е. Изменения содержания рибонуклеиновой кислоты

Подводя итоги гистофизиологическим наблюдениям не только над спонтанными опухолями мышей, но и над перевивающимися — карциномой Браун-Пирс и саркомой Крокера, мы должны будем признать, что на определенных этапах действия шизотрипанного препарата происходит сперва едва заметное уменьшение рибонуклеиновой кислоты в цитоплазме и в ядрышках злокачественных клеток, а затем резкое ее падение вплоть до полного исчезновения (в пределах чувствительности реакции Браше). Подобное же значительное уменьшение или даже исчезновение рибонуклеиновой кислоты может наблюдаться и без всякого экспериментального вмешательства в зонах дегенерации и некроза злокачественных опухолей.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

При биотерапевтическом воздействии размеры участков, дающие слабую или отрицательную реакцию на рибонуклеиновую кислоту *значительно возрастают* и могут выявляться в таких частях опухоли, *где еще не наступили морфологически четко определяемые признаки дегенерации клеток*. Иначе говоря, уменьшение рибонуклеиновой кислоты следует рассматривать как *явление первичное* в изменении свойств раковых клеток, *влекущее за собой изменение и других протоплазматических компонентов и органоидов*.

Эти наблюдения позволяют высказать гипотезу: шизотрипанный препарат может прямо или косвенно нарушать те клеточные процессы, которые регулируют накопление рибонуклеиновой кислоты в цитоплазме и ядрышке. Чтобы оценить биологическую значимость уменьшения или исчезновения рибонуклеиновой кислоты, надо учесть, что синтез белков протоплазмы тесно связан с наличием рибонуклеиновой кислоты, как это показано работами многочисленных исследователей (Касперссона, Браше, Б. В. Кедровского, А. Н. Белозерского, Г. И. Роскина и многих других).

Гистохимия рибонуклеиновой кислоты была нами изучена в ряде различных по своему гистогенезису опухолей: рак грудной железы, рак губы, рак желудка, базалиома щеки, рак языка и т. д. Все эти наблюдения позволили установить:

1) клетки активно растущих раковых опухолей, как правило, имеют в своей плазме значительные количества рибонуклеиновой кислоты;

2) в раковых клетках, значительно увеличивающихся в своих размерах, или в так называемых гигантских клетках, рибонуклеиновой кислоты относительно очень мало;

3) дегенерация и умирание раковых клеток всегда связаны с уменьшением рибонуклеиновой кислоты вплоть до полного исчезновения положительной реакции Браше.

Если теперь в свете изложенных наблюдений оценить явления, наблюдавшиеся в раковых опухолях под влиянием шизотрипанного препарата, то мы будем вынуждены признать, что *шизотрипанный препарат оказывает действие на один из важнейших компонентов белкового синтеза злокачественных клеток — на рибонуклеиновую кислоту*. Эта гипотеза о специфическом действии шизотрипанного препарата на белковый обмен клетки и в первую очередь на рибонуклеиновую кислоту находит свое подтверждение в том наблюдении, о котором нам сообщил проф. А. М. Кузин: под влиянием шизотрипанного препарата в живых *дрожжевых клетках происходит резкое снижение количества рибонуклеиновой кислоты*.

ж. Реактивные изменения соединительной ткани

В дополнение к описанным наблюдениям мы считаем нужным вкратце изложить исследование Л. Б. Левинсона и Г. Н. Платоновой гистологических и цитологических изменений саркомы Крокера белых мышей под влиянием введения шизотрипанного препарата. Эти исследования, подтверждая наши более ранние наблюдения, дают новые данные, существенные для понимания роли элементов рыхлой соединительной ткани в механизме действия шизотрипанного препарата на злокачественную опухоль.

Весь процесс воздействия шизотрипанного препарата на клетки саркомы Крокера, так как его можно выявить при гистологическом и цитологическом анализе, может быть представлен следующим образом: препарат влияет на обмен веществ саркомной клетки, в результате чего, в частности, изменяется обмен нуклеиновых кислот клетки. Это выражается в снижении базофилии протоплазмы, т. е. уменьшении содержания в ней

рибонуклеиновой кислоты. Одновременно митотический коэффициент падает, и рост опухоли замедляется. Дальнейшее действие шизотрипанного препарата вызывает вакуолизацию цитоплазмы, затем пикноз ядра, затем следует полное разрушение клетки. Нарастающая дегенерация саркомных клеток ведет к значительному увеличению зоны некроза, а зона роста становится относительно меньшей по сравнению с таковой в нелеченных опухолях. Изменение свойств саркомных клеток влечет изменение реакции окружающей соединительной ткани.

Соединительная ткань, окружающая нелеченную саркому Крокера, несколько отличается по состоянию клеточных элементов от соединительной ткани, расположенной в других местах организма. Наблюдается некоторое, правда очень небольшое усиление базофилии ее клеток и несколько чаще чем обычно встречаются лимфо-гистиоцитарные элементы. Совершенно другую картину можно наблюдать в соединительной ткани, окружающей саркому Крокера, леченную шизотрипанным препаратом. *Общее количество фибробластов и лимфо-гистиоцитарных клеток значительно увеличивается. Фибробласты становятся значительно более базофильными*, т. е. переходят в стадию активной жизнедеятельности. Между фибробластами лежит много лимфоцитов, моноцитов, полибластов, макрофагов. Все это показывает, что соединительная ткань, окружающая леченную саркому, *находится в состоянии активной воспалительной реакции*.

Одной из причин активизации соединительной ткани можно считать нарастание продуктов разрушения клеток опухоли, стимулирующих воспалительную реакцию. Вслед за возбуждением окружающей опухоль соединительной ткани начинается ее проникновение в опухоль. На препаратах зоны роста опухоли ясно видно массовое вселение лимфо-гистиоцитарных клеток — лимфоцитов, моноцитов, полибластов, макрофагов — в зону роста опухоли. Весьма характерны изменения, происходящие и в самой структуре опухоли. Обычно в зоне роста нелеченной саркомы Крокера злокачественные клетки лежат плотно одна около другой. В свое время были описаны (Клюева и Роскин, 1946) явления дезинтеграции аденокарциномы Эрлиха на отдельные клетки или группы клеток после лечения шизотрипанным препаратом. Подобные же картины постоянно наблюдались и в леченной саркоме Крокера: клетки в нелеченной саркоме, лежащие плотным слоем, разъединяются, либо образуют небольшие группы (рис. 128). Таким образом изменяется вся структура ткани опухоли. Разъединение клеток начинается, по-видимому, еще до проникновения соединительной ткани. Затем в образовавшиеся промежутки бурно врастает соединительная ткань, которая, вероятно, в свою очередь подавляет развитие ткани опухоли. Вслед за полибластами и макрофагами входят в опухоль и фибробласты. Следует обратить внимание на повышенную базофилию этих клеток. Повышенная базофилия фибробластов предшествует образованию коллагеновых волокон и участию этих клеток в формировании рубцовой ткани. То же наблюдается и в саркоме Крокера, леченной шизотрипанным препаратом. фибробласты проникшие в опухоль и фибробласты стромы, богатые рибонуклеиновой кислотой, начинают активно образовывать коллагеновые волокна. Легко показать, что нелеченная саркома Крокера пронизана только небольшим количеством коллагеновых волокон. Совершенно другую картину можно наблюдать в леченной опухоли. Количество коллагеновых волокон значительно увеличивается, *и вся ткань опухоли оказывается пронизанной коллагеновыми волокнами*. При большем увеличении видно, что отдельные коллагеновые волокна слагаются в толстые пучки, которые в большом количестве пробегают между клетками. Особенно толстые и грубые пучки коллагеновых

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

волокон образуются в зоне некроза. Таким образом, происходит настоящая организация нормальной ткани на месте разрушающейся злокачественной ткани, особенно в зоне некроза. Соединительная ткань выполняет здесь регенераторную функцию, активно организуя и заполняя те дефекты, которые образовались после разрушения злокачественной ткани. В результате всех этих процессов опухоль уменьшается, и на месте разрушенных злокачественных клеток образуется рубцовая ткань. Таковы основные моменты действия шизотрипанного препарата на саркому Крокера.

* * *

Как мы видим, наблюдения Л. Левинсона и Платоновой подтверждают и дополняют картины действия шизотрипанного препарата, которые мы могли наблюдать ранее в аденокарциноме Эрлиха, а в последнее время — в карциноме кролика, в спонтанных опухолях мышей и, наконец, в опухолях человека. Однако наблюдения над саркомой Крокера имеют особенность, которая и заставила нас привести здесь эти данные: опыты по лечению саркомы Крокера были проведены *без предварительной биопсии опухолей,* в отличие от того, что мы имели и в клинике и в экспериментах по лечению спонтанных опухолей мышей. Таким образом, отпадает сомнение в том, что ярко выраженная лимфо-гистиоцитарная реакция и последующее поведение элементов рыхлой соединительной ткани — важнейшая стадия в механизме канцеролитической реакции — вызвана операционной травмой или какими-либо ей сопутствующими моментами.

3. Общие закономерности цитологических и гистологических изменений под влиянием шизотрипанного препарата

Чтобы дать оценку всех сдвигов гистологических, цитологических и гистохимических, которые удалось установить в опухолях, подвергшихся действию шизотрипанного препарата, необходимо принять для сравнения одну из наиболее убедительных характеристик свойств злокачественной ткани. Этой цели может служить характеристика злокачественной ткани, предложенная Касперссоном и Сантессоном (1942):

«*Химические изменения*, которые должны характеризовать злокачественные клетки по сравнению с нормальными:

1. Увеличение количества нукленновых кислот (рибонуклеиновой и тимонуклеиновой).

2. Уменьшение фракции протеина с тепловой коагуляцией, в то время, как фракция протеина с нетепловой каогуляцией остается на том же самом уровне или возрастает.

3. Увеличение содержания диаминокислот;

Химическим изменениям сопутствуют *цитологические изменения.*

4. Увеличение числа и изменение характера митозов.

5. Возрастание вариаций в размерах ядра с тенденцией к большей величине.

6. Нарастание ядрышковой субстанции; это, должно быть, наиболее постоянный признак злокачественности.

7. По крайне мере, в значительной части опухолевых клеток отмечается базофильная цитоплазма.

Сопоставляя вышеприведенные признаки с тем, что наблюдалось в опухолях, подвергшихся лечению, мы должны будет признать, что *шизотрипанный препарат оказывает ясно учитываемое влияние на пять основ-*

ных свойств (1, 4, 5, 6 и 7) злокачественных клеток из числа семи, установленных в исследовании Касперссона и Сантессона.

Выводы, сделанные относительно гистологических, гистофизиологических и цитологических сдвигов в перевивающихся и в спонтанных опухолях белых мышей под влиянием биотерапии, относятся не только к опухолям животных, но и к раковым опухолям человека. Сопоставление наблюдений относительно каждой из вышеназванных групп опухолей показывает, что в действии шизотрипанного препарата на злокачественные ткани наблюдаются *совершенно определенные закономерности*, которые, конечно, могут несколько видоизменяться или усложняться в зависимости от видовой принадлежности организма, гистогенетической особенности данной опухоли, стадии ее развития, общего состояния организма, момента биотерапевтического вмешательства и т. д. и т. п.

Указав выше на пять основных свойств раковой клетки, которые изменяются под влиянием шизотрипанного препарата, надо добавить еще одно и, быть может, важнейшее обстоятельство: реакцию организма. К этим реакциям организма мы должны отнести лимфоцитарную реакцию, смешанную лимфо-моноцитарную и, наконец, более сложную лимфо-моноцитарную и макрофагальную реакцию. Эти реакции во многих случаях сопровождаются мезенхиматизацией или самих элементов опухоли, или усиленным развитием соединительно-тканной стромы, или, наконец, прорастанием соединительной ткани из окружающего опухоль слоя.

На основании того, что известно сейчас в науке, можно считать, что одни клеточные формы — лимфоциты являются источником гуморально-защитных факторов, другие — гистиоциты, макрофаги, выполняют ту функцию, к описанию которой нам после Мечникова прибавить нечего.

Следует подчеркнуть, что лимфоцитарные реакции, как правило, являются первым звеном в общей реакции организма, гистоцитарная — вторым. Никак не следует думать, что первое звено автоматически влечет за собой второе. Этим мы хотим сказать, что на первом этапе шизотрипанный препарат действует на раковую ткань *канцеростатически,* вызывая соответствующие изменения в клетках опухоли. Затем действие препарата позволяет вступить в процессе борьбы лимфоцитам, или, если это имелось в некоторой мере и до применения препарата, то усилить лимфоцитарную реакцию. После этого мы наблюдаем действие шизотрипанного фактора в совокупности с лимфоцитарной и гистиоцитарной реакцией. По-видимому, их совместная деятельность и приводит *к канцеролитической реакции* — образованию обширных полей расплавленной злокачественной ткани, которые могут все более и более возрастать по мере применения шизотрипанного препарата.

Несомненное значение в этих сложных гуморально-клеточных процессах, обусловливающих конечный канцеролитический эффект, имеют, по-видимому, и плазматические клетки, но покуда еще трудно охарактеризовать их функцию.

В том, что *на каждой из перечисленных стадий шизотрипанный препарат играет роль легко убедиться.* Стоит только экспериментатору прервать введение препарата и злокачественный процесс примет свое обычное течение и через некоторое время наблюдатель найдет разве только следы всех бывших цитологических сдвигов в раковых клетках и остатки лимфоцитарной и гистоцитарной реакции, т. е. произойдет то, что мы наблюдаем в тех опухолях, где после временной регрессии или стабилизации наступал период заметного усиления злокачественного роста.

В эксперименте и клинике мы часто видели явление, так называемой, *стабилизации опухоли.* По всем нашим наблюдениям остановку в развитии злокачественной опухоли под влиянием шизотрипанного препарата ни-

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

как нельзя рассматривать как временный перерыв в росте злокачественной ткани. В данном случае *остановка в росте опухоли является результатом глубоких морфо-физиологических изменений, происшедших в раковых клетках.* Об этом говорят изменения ядерных размеров, уменьшение или исчезновение ядрышек, нарушения в структуре и окрашиваемости ядер, падение содержания рибонуклеиновой кислоты в цитоплазме и ядрышке и, наконец, дегенеративные изменения митохондрий. В пользу этого положения свидетельствуют наблюдения проф. А. М. Кузина над действием шизотрипанного препарата на дыхание саркомной ткани (см. стр. 203). Все установленные в леченных опухолях изменения в своей совокупности и дают нам представление о цитологических и гистологических сдвигах, *характеризующих обратное развитие злокачественных опухолей под влиянием шизотрипанного препарата.*

Суммируя все цитологические и гистологические наблюдения, мы должны так определить действие шизотрипанного препарата: *шизотрипанный препарат так нарушает обмен веществ раковых клеток, что приводит к падению или снятию агрессивности раковой ткани и тем самым открывает ворота всей гуморально-клеточной системе защитных сил организма*

Шизотрипанный препарат вызывает многообразные, но совершенно закономерно протекающие изменения в опухолевой ткани. Естественно, возникает вопрос, соответствуют ли все эти гистологические и гистофизиологические сдвиги, вызываемые противораковым антибиотиком, задачам, которые должна ставить перед собой современная рациональная терапия злокачественных опухолей. Ответ на этот вопрос как бы дает Ф. И. Пожарисский, который еще в 1940 г. писал следующее: «Отсюда и поиски *рациональной терапии рака*, идущие в основном по двум направлениям: поиски средства, которое, с одной стороны, повреждало бы клетки рака, снижало их резистентность, а, с другой, — стимулировало бы деятельность элементов ретикуло-эндотелиальной системы по линии повышения фагоцитарной способности мезенхимальных элементов, их пролиферации и ускорения ферментативных процессов».

* * *

Цитологический и гистологический анализ приоткрывает только часть механизма действия противоракового антибиотика на злокачественные опухоли. Значительную помощь в раскрытии этой проблемы оказывают исследования проф. А. М. Кузина и его сотрудников по влиянию шизотрипанного препарата на дыхание раковой ткани, а также эксперименты Р. В. Фрадкиной и Г. И. Кац по изучению избирательной сорбции шизотрипанного препарата злокачественной тканью, наблюдения над действием шизотрипанного препарата на раковые клетки в условиях культуры вне организма, опыты по анализу специфичности антибластомных свойств шизотрипанум и, наконец, сравнение механизма действия шизотрипанного препарата с некоторыми другими противораковыми хемо- и биотерапевтическими препаратами.

Влияние шизотрипанного препарата на дыхание раковой ткани (по данным проф. А. М. Кузина)

Как известно из работ О. Варбурга, одной из характерных черт раковой ткани является пониженная активность ее окислительных ферментных систем. Пониженное дыхание раковой ткани, наряду с интенсивно идущим в аэробных условиях гликолизом, было отмечено многими исследователями в особенности при далеко зашедшем процессе.

Данные о нормализующем влиянии на раковую ткань лизатов шизотрипанум, о приостановке ее роста, уменьшении числа митозов с последующим распадом и заменой ее нормальной тканью, делали вероятным предположение о влиянии активного вещества лизатов шизотрипанум на интенсивность дыхания раковой ткани. Для проверки этого предположения и было предпринято изучение влияния препаратов различных модификаций, получаемых из шизотрипанум на дыхание раковой ткани.

В качестве объекта исследования применялась в основном быстро растущая саркома Крокера. Отдельные опыты ставились на спонтанных мышиных опухолях и опухолях Браун-Пирс. Дыхание опухоли наблюдалось в аппарате Варбурга, по его методу.

Из свежеотпрепарированной опухоли, свободной от некрозов и находящейся в стерильном Рингеровском растворе, приготовлялся стальной бритвой срез в 0,5 *мм* толщиной. Каждый срез разрезался точно пополам и одна половина шла в опыт, а другая служила контролем.

Ввиду трудности приготовления из одной опухоли нескольких срезов, в каждую серию опытов бралось несколько опухолей. Абсолютные величины поглощенного кислорода при дыхании в различных опухолях, а также и в различных срезах одной опухоли значительно колебались. Поэтому сравнению подлежат только величины дыхания, полученные у двух половинок одного и того же среза. Как показали специальные наблюдения, такие половинки всегда давали близкие величины с колебаниями в пределах 5—10%.

Приготовленные срезы помещались в сосудики Варбургова аппарата, содержавшие 2 *мл* жидкости. В контрольных сосудиках эти 2 *мл* состояли из 1 *мл* раствора Рингера и 1 *мл* фосфатного $^1/_{15}$ М. буферного раствора с pH = 7. Опытные сосудики содержали 1 *мл* того же, что и в контроле фосфатного буфера, 0,5 *мл* раствора Рингера и 0,5 *мл* раствора различной концентрации исследуемого препарата, имеющего pH = 7. Все сосудики содержали щелочь для поглощения выделяемого при дыхании CO_2. После того, как воздух в сосудиках вытеснялся газовой смесью, обогащенной кислородом и сосудики в течение 20 минут находились в термостате при 37°С, начинался отсчет. Наблюдение продолжалось через каждые 15 минут в течение 2-х часов. По прошествии этого времени срезы извлекались, промывались дестиллированной водой и высушивались до постоянного веса. После введения поправок на колебания температуры по показанию термобарометра (не превышавшие сотых градуса) вычислялся объем поглощенного кислорода на 1 *мг* взятой ткани по формулам Варбурга. Сопоставление этого объема в опытном сосудике с объемом кислорода, поглощенным второй половинкой среза, находящейся в контрольном сосуде, позволяло судить об угнетающем или активирующем действии исследуемых препаратов.

Серия опытов была проведена с шизотрипаными препаратами различных модификаций, показавшими значительную активность при испытании их на белых мышах с саркомой Крокера.

Как видно из приведенных результатов опыта под влиянием шизотрипанного препарата наблюдается *отчетливая активация дыхания.*

Во всех проведенных опытах с испытанием различных концентраций намечается отчетливо выраженный оптимум активации, причем этот оптимум у малоактивных препаратов лежит в области больших концентраций, а у весьма активных резко передвигается в сторону незначительных концентраций (например, таблица А, серия 255). Наличие оптимума позволяет характеризовать не только качественно, но и количественно испытуемый препарат.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Полученные результаты представлены в табл. А, Б, В, Г.

Таблица А

№ опыта	Опухоль	Серия препарата	Индекс эффективности в отношении саркомы Крокера	Концентрация препарата в 0,5 мл (в КЕ)	Поглощение кислорода в мм³ на 1 мг ткани		Действие препарата в % к контролю
					в присутствии препарата	в контроле	
1	Саркома Крокера	2	3,7	100	157	388	40
				50	202	292	70
				25	343	337	100
				10	289	212	139
2	Спонтанная опухоль	2	3,7	100	379	424	89
				10	808	519	155
				5	813	615	132
					1 час		
3	Саркома Крокера	255	5,0	50	214	215	99
				10	603	263	229
				5	635	199	319
					2 часа		
				50	357	430	80
				10	512	293	174
				5	684	365	187
4	Саркома Крокера	317	2	100	219	271	80
				50	755	467	161
				10	747	406	183
5	Саркома Крокера	360	2,2	10	1113	879	126
				5	982	772	127
6	Браун-Пирс	251		200	224	237	94
				100	430	225	169
				50	450	263	171
7	Саркома Крокера	317	2	100	219	271	
				50	755	467	
				10	747	406	

Для проверки такой возможности были использованы два препарата с зашифрованной активностью. Их испытание дало результаты, представленные в табл. Б.

Таблица Б

Исследуемый препарат	Опухоль	Концентрация препарата в 0,5 мл (в КЕ)	Поглощение кислорода в мм³ на 1 мг		Действие препарата в % к контролю
			в присутствии препарата	в контроле	
Препарат Х	Саркома Крокера	200	448	364	123
		100	668	609	109
		50	339	275	123
		10	523	482	108
Препарат 2Х	Саркома Крокера	200	202	250	80
		100	280	285	99
		50	543	207	262
		10	969	234	414

Резко различное поведение этих препаратов позволяло сделать вывод о неактивности первого и значительной активности второго. Проверка биологической активности показала для первого, его полную неактивность, а для второго индекс эффективности был равен — 2,68.

После того, как были получены определенные результаты по активации дыхания раковой ткани препаратами шизотрипанум, был поставлен вопрос. является ли вещество, активирующее дыхание — веществом, которое ответственно и за ингибиторное и канцеролитическое действие препарата или здесь наблюдается проявление различных начал только присутствующих в одном и том же лизате. Совершенно ясно, что освещение этого вопроса существенно для применения метода наблюдения за воздействием на дыхание для характеристики канцеролитической активности препарата. Некоторый ответ на поставленный вопрос дает сопоставление данных на вышеприведенных таблицах.

В дальнейшем нами было изучено действие на дыхание препаратов, подвергшихся тому или иному воздействию.

Как известно, активные лизаты из шизотрипанум, будучи оставленными в жидком виде, быстро теряют свою канцеролическую активность. Хранение лизата в термостате при 37° инактивирует его в течение суток. Представляло интерес проследить, как будет при этих же условиях меняться воздействие препарата на дыхание раковой ткани. Были взяты активные препараты и после исследования их влияния на дыхание, препараты (стерильные) были помещены при 0° и при 37°С. Через сутки было проведено повторное испытание. Результаты приведены в табл. В.

Таблица В

Препарат	Условия хранения	Концентрация препарата в 0,5 мл (в КЕ)	Поглощение кислорода в мм³ на 1 мг		Действие препарата в % к контролю
			в присутствии препарата	в контрольной половине	
Серия 255	Свеже-приготовлен	10	603	263	229
	После хранения в растворе 5 суток при 0°С	10	274	312	89
Серия 350	Свеже-приготовленный	100	670	720	96
		50	504	763	66
		10	1203	572	210
	Тот же лизат, но после стояния при температуре +37°С	100	658	747	88
		50	936	841	111
		10	762	659	115

Из приведенных цифр видно, что как хранение на льду в течение 5 дней, так и однодневное хранение в растворе исходного лизата при температуре +37°С снимает его активирующее действие на дыхание, что указывает на нестойкость активирующего начала, аналогичную нестойкости начала канцеролитического.

Из ранее проведенных исследований Кузина. Поляковой, Гинцбург и Родионова, а также Кузина, Кузиной и Гинцбург, известно, что вещество, обладающее канцеролитическими свойствами, не проходит через полупроницаемую мембрану, не является свободным белком или липоидом.

Представляло интерес испытать активные препараты после их диализа, а также безбелковые очищенные препараты.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Опыты, показали, что диализ препарата, т. е. удаление всех низкомолекулярных веществ не приводит к исчезновению активирующего влияния препарата на дыхание злокачественной ткани. Очищенные фракции препарата, освобожденные от белков осаждением трихлоруксусной кислотой, а от низкомолекулярных веществ диализом — сохранили полностью первоначальное действие препарата: угнетать дыхание в больших концентрациях, резко форсировать в точке оптимума.

Как видно из протоколов опытов: в оптимальной концентрации, дыхание форсируется на 50—100%, а при больших дозах угнетается, составляя 40—60% нормы для испытуемой злокачественной ткани. Таким образом, нельзя не отметить наличие значительного параллелизма между действием шизотрипанного препарата на злокачественную опухоль и его действием in vitro на дыхание злокачественной ткани.

Сейчас еще нельзя со всей определенностью высказать положение о идентичности веществ подавляющих рост опухоли и оказывающих влияние на дыхание в изучаемых препаратах, но отмеченный выше параллелизм *делает это положение весьма вероятным* и делает необходимым массовое испытание препарата на его влияние на рост и дыхание злокачественных тканей для окончательного решения.

Последний вопрос, который естественно возникал в свете полученных нами данных, касался действия активных препаратов на дыхание *нормальной, не злокачественной ткани*. Здесь было проведено небольшое количество исследований, давших результаты, представленные в табл. Г.

Таблица Г

Испытанный препарат	Испытуемая ткань	Концентрация препарата в КЕ	Поглощение O_2 в $мкл$ на 1 $мг$		Действие препарата в % к контролю
			в присутствии препарата	в контрольном срезе	
Серия 261	Мышечная ткань здоровой мыши	200	252	249	101
		100	343	327	104
		50	328	303	108
Серия 252	Ткань диафрагмы здоровой мыши	200	1 661	1 253	133
		100	1 854	2 177	84
		50	1 689	1 765	95
Серия 317	Печень мыши	50	1 259	1 097	118
		10	1 187	1 106	107
	Мышечная ткань здоровой мыши	50	1 187	1 200	96
		10	1 133	1 391	81

Все проведенные опыты в целом позволяют считать, что препараты, получаемые из шизотрипанум, обладающие ингибиторным действием на саркому Крокера, обладают способностью в больших концентрациях угнетать, а в оптимальной концентрации заметно форсировать дыхание ткани злокачественной опухоли.

При различной обработке активных препаратов, приводящей к их инактивации, или к очистке и выделению активного начала — наблюдается параллелизм между канцеролитической активностью и способностью активировать дыхание злокачественной опухоли.

Как видно из приводимых результатов при воздействии препарата на нормальные ткани, не удается заметить той закономерности, которая столь отчетлива в опытах со злокачественными тканями.

Препараты, активирующие дыхание злокачественных опухолей, не оказывали закономерного влияния на дыхание мышечной ткани здоровых животных.

* * *

На этом заканчивает сообщение А. М. Кузина. К нему мы можем лишь добавить слова Варбурга, взятые из его доклада в Берлинской академии наук (1947): «Так как нет злокачественной опухоли, не обладающей способностью к анаэробному гликолизу, то вполне вероятно, что можно было бы затормозить рост опухоли, затормозив анаэробный гликолиз. Очевидно, что раковая клетка, лишенная способности к анаэробному гликолизу, перестала бы быть клеткой злокачественной».

Распределение шизотрипанного препарата в организме нормальном и пораженном раком

Для раскрытия сложного механизма действия шизотрипанного препарата на клетки злокачественных опухолей были предприняты Р. В. Фрадкиной и Е. Кац подробные исследования судьбы введенного в организм шизотрипанного препарата и распределения его как в крови, так и в различных органах и тканях. Для решения этой задачи был использован высоко чувствительный метод: реакция связывания комплемента на холоду. Этот метод позволяет обнаруживать весьма малые количества антигенных веществ. В каждом отдельном опыте мыши разбивались на две группы. Мышам одной группы прививалась саркома Крокера, непривитые мыши второй группы служили контролем. Когда опухоли достигали значительных размеров (на 10—12-й день) мышам обеих групп вводился внутривенно точно дозированный шизотрипанный препарат. Затем через 1—3—6—9—12—18 и 24 часа мыши забивались, их кровь, органы и опухоли брались для анализа. Учет реакции производился по общепринятой схеме. Итоги опытов по изучению распределения шизотрипанного препарата в организме нормального животного (белые мыши) показывают, что через 1—3—6 часов после внутривенного введения препарата реакция связывания комплемента дает резко положительный результат, затем через 9—12 часов интенсивность реакции снижается, а через 24 часа антиген в сыворотке не может быть обнаружен. Иная закономерность наблюдается при исследовании экстрактов из органов (печень, селезенка) тех же здоровых мышей, по мере того, как падает интенсивность реакции в сыворотке крови, нарастает количество антигена в печени и селезенке. Совершенно иная картина наблюдается при изучении раковых мышей. Здесь самым важным является то обстоятельство, что через 1—3—6 часов после введения шизотрипанного препарата основная масса антигена обнаруживается *не в сыворотке крови, а в опухолевой ткани, в резком отличии от того, что было установлено для здоровых мышей*. Через 9—24 часов наличие антигена в опухоли резко снижается, и, в то же время, в сыворотке крови, печени и, главным образом, в селезенке реакция постепенно нарастает (рис. XXIX а, б).

Эти данные позволяют утверждать, что *шизотрипанный препарат, попадая в организм ракового животного, быстро и интенсивно сорбируется тканью злокачественной опухоли*. Несомненно, что полученные Р. В. Фрадкиной и Е. Кац результаты имеют не малое значение для анализа механизма действия шизотрипанного препарата на раковые опухоли. Сопоставление приведенных серологических наблюдений с данными гистологического анализа тканей опухоли и тканей селезенки и печени показывает, что в злокачественной ткани шизотрипанный препарат вызывает

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

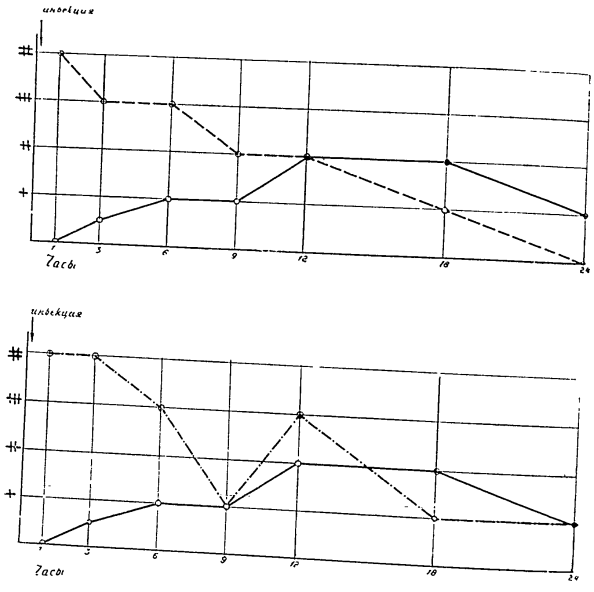


Рис XXIX Наверху. распределение препарата из шизотрипанум в опухоли (пунктирная кривая) и в крови (сплошная линия) раковой мыши; внизу. распределение препарата в крови нормальной мыши (пунктирная кривая) и в крови раковой мыши (сплошная линия).

заметные изменения, а в нормальных тканях морфологически учитываемые сдвиги отсутствуют. Это обстоятельство хорошо согласуется с итогами ранее приведенных биохимических опытов А. М. Кузина и его сотрудников об избирательном действии шизотрипанного препарата на дыхательный метаболизм раковых клеток.

* * *

Как известно, для анализа антибластомных веществ, существенную помощь могут оказать опыты с культурами злокачественных клеток вне организма. С этой целью были предприняты нижеописанные эксперименты.

ДЕЙСТВИЕ ШИЗОТРИПАНУМ И ШИЗОТРИПАННОГО ПРЕПАРАТА НА ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫЕ ТКАНИ В УСЛОВИЯХ КУЛЬТУР ВНЕ ОРГАНИЗМА

а. Действие шизотрипанум на культуры злокачественных тканей вне организма

Поставленные нами (совместно с З. Канарской) опыты с культивированием шизотрипанум в культурах злокачественной ткани (саркома Крокера) вне организма должны были ответить на четыре важных вопроса:

1) клетки какого типа — саркомные или клетки стромы — наиболее поражаются шизотрипанум;

2) можно ли в культурах злокачественной ткани экспериментально доказать феномен *туморотропизма* шизотрипанум;

3) как интенсивно выражено это свойство в отношении клеток саркомы;

4) *какие изменения претерпевают злокачественные клетки под влиянием шизотрипанум.*

Последний вопрос тесно связан с проблемой механизма действия шизотрипанум на злокачественные ткани.

Опыты ставились по следующей схеме. Мышам прививалась саркома Крокера, и на следующий день производилось заражение шизотрипанум. Когда число трипанозом в периферической крови достигало 15—20 (в поле зрения микроскопа), у подопытной мыши изымалась опухоль для постановки культур. Средой для культур служила кроличья плазма. Обычно культуры наблюдались 3—4 дня, после чего фиксировались и окрашивались обычным образом. Объектом исследования в культурах, в основном, служили клетки зоны роста. Из собранных наблюдений над шестью сериями опытов можно сделать следующие выводы:

1. В культурах саркомной ткани можно с достаточной убедительностью наблюдать туморотропизм шизотрипанум.

2. Почти исключительно поражаются крупные округлые саркомные клетки, а не веретеновидные клетки стромы.

3. В различных сериях культур число пораженных шизотрипанум саркомных клеток варьирует от единичных в препарате до весьма значительного числа, равного 5—7% всех наблюдаемых в зоне роста клеток.

4. Число шизотрипанум, находящихся в одной саркомной клетке, варьирует от 1 до 15 особей (рис. 129).

Эти наблюдения опровергают слишком категорическое утверждение Гаушка (Hauschka, 1947), что шизотрипанум не обладает туморотропизмом.

5. В результате проникновения шизотрипанум в саркомных клетках наблюдаются явления дегенерации. *Дегенерация сказывается прежде всего в цитоплазматических изменениях: вакуолизация, изменение микроструктуры, явления плазмолизиса* (рис. 130).

6. Вслед за цитоплазматическими изменениями *выявляются дегенеративные изменения в ядрах пораженных клеток*: происходит *изменение нормальной окрашиваемости ядер, сморщивание ядра, гомогенизация его структур.*

Наблюдаемые картины в культурах злокачественных клеток в значительной мере совпадают с тем, что наблюдается в микроскопических препаратах, приготовленных из опухолей мышей, зараженных шизотрипанной инфекцией.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Один весьма немаловажный вопрос остался для нас нерешенным: как влияет присутствие шизотрипанум на общий рост культур саркомной ткани, задерживается ли он или действие шизотрипанум ограничивается только разрушением непосредственно пораженных клеток. Решение этого вопроса наталкивалось на технические трудности постановки подобных опытов с соответствующими контролями.

Следует также указать, что шизотрипанум способен проникать в культурах ткани не только в раковые клетки. Как показали Ш. Д. Мошковский, Коффоид, Зуд и Мак Нейл, а затем Мейер и Ксавье де Олифейра (1948), шизотрипанум легко культивируется в эмбриональных клетках куриного зародыша (хотя заразить трипанозомами цыплят невозможно).

Изложенные наблюдения имеют известное значение для понимания изменений, вызываемых в раковых клетках шизотрипанным препаратом. Однако мы видели, что действие шизотрипанум гораздо шире и ни в коей мере не ограничивается только клетками, в которых он паразитирует. Более того, в некоторых опухолях, например, в кроличьей карциноме, как это показал Г. С. Юмашев, при шизотрипанной инфекции отдельные особи почти не встречаются, а действие, оказываемое на основную опухоль и метастазы, очень велико. Отсюда вытекает, что в действии шизотрипанум на опухоль основная роль принадлежит гуморальным факторам, им образуемым или образующимся при его распаде. Поэтому особое значение для понимания механизма действия шизотрипанного препарата на раковые опухоли имеют опыты с действием этого препарата на злокачественные ткани в условиях их культур вне организма. К изложению итогов этих наблюдений мы и переходим.

б. Действие шизотрипанного препарата на саркому Крокера in vitro

Действие шизотрипанного препарата исследовалось при непосредственном добавлении его в культуральную среду (в равных количествах с плазмой крови кролика); параллельно с этими опытами изучалось влияние на опухолевую ткань предварительной обработки препаратом (в течение 24 часов или 40 часов, в рефрижераторе) на последующий рост в условиях культур вне организма. Контроль ставился также, как опыт, но вместо шизотрипанного препарата применялся физиологический раствор. В каждом случае исследовалось действие различных концентраций (5 КЕ, 20 КЕ, 50 КЕ, 100 КЕ) одной и той же серии препарата при одинаковых условиях постановки опыта. Культивирование производилось по методу висячей капли. Учет действия препарата производился на 2-й, 3-й и 4-й день роста культур путем сравнения площадей зоны роста контрольных и опытных культур ткани саркомы Крокера.

При исследовании было установлено:

1) все исследованные серии препарата (№№ 252, 255, 318, 322) задерживают рост саркомы в несколько раз по сравнению с контролем;

2) задержка в росте может быть незначительной (1,5—2 раза) или значительной (6—7 — 13—14) в зависимости от качества испытуемой серии, концентрации, времени действия и т. д.;

3) в некоторых случаях ясный эффект задержки роста культуры саркомных клеток сменялся на 3—5 день интенсивным ростом культуры. Это обстоятельство позволяет думать, что не однократное, а только многократное воздействие шизотрипанного препарата может привести к полной остановке роста злокачественной ткани и тем самым к ее гибели.

Особо четкие результаты по влиянию шизотрипанного препарата на культуру саркомы мы получили с препаратом серии 252. Этот препарат как раз принадлежал к сериям, хорошо изученным в эксперименте по лечению мышей с саркомой Крокера, мышей со спонтанными опухолями, и, наконец, кроличьей карциномы.

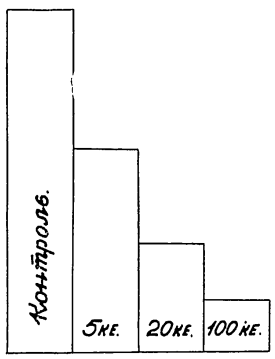


Рис. XXX Величина зоны роста саркомы Крокера (в условиях культивирования вне организма), после предварительной обработки кусочков опухоли шизотрипанным препаратом различной концентрации в течении 24 часов, при более высоких концентрациях препарата зона роста саркомы уменьшается более чем в 6 раз по сравнению с контрольными культурами саркомной ткани

Рисунок XXX дает представление о связи между эффектом действия и концентрацией шизотрипанного препарата серии 252. Из этих опытов вытекает, что шизотрипанный препарат при действии на культуры саркомной ткани вне организма, или при предварительной обработке кусочка опухоли, предназначенного для культивирования, *дает четко выраженное подавление роста злокачественной ткани.* Однако шизотрипанный препарат при действии в течение 24—40 часов не убивает всех или значительной части взятых в опыт клеток. Как это следует из приведенных экспериментов, *канцеростатический эффект* является основным моментом в действии шизотрипанного препарата на раковую ткань.

О СПЕЦИФИЧНОСТИ АНТИБЛАСТОМНЫХ СВОЙСТВ ШИЗОТРИПАНУМ

В логическом развитии экспериментов перед нами встал вопрос: какова специфичность ингибиторного действия шизотрипанной инфекции или компонентов протоплазмы шизотрипанум на клетки злокачественной опухоли — представляет ли этот феномен исключение или же и *другие представители простейших или некоторые части их цитоплазмы* также спо-

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

собны оказывать подавляющее действие на рост злокачественных опухолей?

Сама собою очевидна теоретическая, а не только практическая значимость вопроса о положении, которое занимает шизотрипанум как источник антибластомной субстанции.

Умозрительно этот вопрос не мог быть решен ни в ту, ни в другую сторону. С одной стороны, хорошо было известно, что определенные виды и даже расы микробов могут обладать совершенно исключительными биохимическими компонентами и поэтому такое «биохимическое исключение», каким мог представляться шизотрипанум, хотя и несколько удивляло исследователя, но все же существование таких исключительных свойств не вступает в непреодолимые противоречия с тем, что мы вообще знаем о микробной клетке, ее компонентах и биохимических свойствах. С другой стороны, не менее хорошо было известно, что определенные свойства микробных клеток, связанные с определенными компонентами протоплазмы, могут быть общими для более или менее обширных групп, то есть быть видовым свойством, или принадлежат родовым или даже более крупным систематическим группировкам. Вот почему мы должны были снова вернуться к исследованию в интересующем нас плане целого ряда представителей простейших.

Еще на первых этапах нашего исследования (1932—1939 гг.) мы старались подойти к решению этой задачи и с этой целью был поставлен ряд экспериментов, которые можно сейчас напомнить. 1) серия опытов с влиянием некоторых протозойных инфекций на экспериментальный рак; 2) серия опытов по влиянию препаратов, полученных из некоторых простейших, на экспериментальный рак.

Все эти опыты в свое время *дали отрицательный результат*, сугубо подчеркивая исключительное положение шизотрипанум, обладающего своеобразным ингибиторным действием на опухоли при заражении животных с экспериментальным раком и ясно выраженным антибластомным действием в тех случаях, когда из клеток шизотрипанум приготовлялся лизат.

Теперь же для решения поставленной задачи был проведен ряд новых исследований с представителями различных групп обширного царства простейших: а) амебами — Entamoeba moschkowskii; б) инфузориями — Paramaecium caudatum; в) гемоспоридиями — Plasmodium gallinaceum, г) трипанозомами — Trypanosoma equiperdum, Trypanosoma gambiense. Tr. kohl-jakimow, Tr. lewisi; д) лейшманиями — Leishmania tropica, два различных штамма; е) шизотрипанум, два новых различных чилийских штамма.

Описание этих экспериментов начнем с изложения опытов с амебами.

Опыт с амебой Entamoeba moschkowskii

В нашей лаборатории Л. Левинсон поставил опыты по лечению саркомы Крокера лизатом из культур амеб. Для выяснения вопроса о том, влияют ли компоненты протоплазмы Entamoeba moschkowskii на развитие саркомы Крокера, со дна цветущей культуры (75—125 амеб в поле зрения микроскопа) бралась пастеровской пипеткой жидкость, нагревалась 20 минут до 55° в водяной бане, после чего на каждый *мл* жидкости добавлялась одна капля риваноля в разведении 1 : 1000.

Для разрешения вопроса не могут ли действовать на саркому Крокера продукты жизнедеятельности амеб, которые они выделяют в культуральную жидкость, в эксперименте применялась также жидкость из четырехмесячных культур, но не содержавшая амеб. В этих опытах тридцати мышам была привита саркома Крокера под кожу спины, из них десяти мышам вводился подкожно лизат амеб (0,5 *мл*, 10 дней подряд), десяти мышам вводилась также 10 дней подряд культуральная жидкость (по 0,5 *мл*), а 10 мышей были оставлены для контроля. Опыт продолжался 40 дней. Всего было поставлено две серии опытов, которые дали одинаковые результаты. Различий в появлении и развитии саркомы Крокера у подопытных и контрольных мышей обнаружить не удалось. Следовательно, ни компоненты протоплазмы, ни продукты жизнедеятельности Entamoeba moschkowskii не оказывают влияния (по крайней мере в данной постановке опыта) на развитие саркомы Крокера у мышей (Л. Левинсон, 1948).

Опыты с действием лизатов инфузорий

Не представляет особого труда получить из культур достаточное количество парамеций и приготовить из них лизаты или же просто воспользоваться взвесью убитых инфузорий. Пользуясь подобными препаратами из парамеций, мы поставили многочисленные опыты разной длительности (в различной аранжировке) и с разными дозировками по лечению мышиной саркомы. Все эти эксперименты дали отрицательный результат: никакого действия на развитие опухолей отметить не удалось. Таким образом, мы должны признать, что у избранных нами представителей класса инфузорий и класса амеб каких-либо веществ типа ингибиторов злокачественного роста мы покуда обнаружить не могли.

Действие куриной малярии на саркому Роуса

В плане наших поисков мы поставили совместно с В. Сидоровым серию опытов с действием возбудителя куриной малярии (Plasmodium gallinaceum) на развитие саркомы у кур. Эта инфекция протекает у кур весьма тяжело, дает огромное поражение эритроцитов и часто заканчивается гибелью зараженных животных.

Нами были поставлены опыты на курах с привитой саркомой. Опыты показали, что никакого влияния на развитие куриной саркомы инфекция Plasmodium gallinaceum не оказывает, опухоли одинаково растут у опытных и контрольных кур.

В саркоме кур легко установить присутствие в крупных и мелких сосудах многочисленных эритроцитов с плазмодиями. Но это обстоятельство никак не отражается на развитии опухолей. Надо полагать, что возбудитель куриной малярии не содержит и не выделяет веществ, способных подавить развитие куриной саркомы.

Опыты с влиянием трипанозомной инфекции и трипанозомных лизатов

Опыты с трипанозомами представляют особый интерес, так как шизотрипанум относится к семейству трипанозомид. Прежде всего, надо указать, что наши ранние опыты с действием *ряда трипанозомных инфекций* Tr. equiperdum, Tr. gambiense, Tr. Lewisi на *карциному мышей дали полностью отрицательный результат.*

В связи с этим опытом надо напомнить, что Фенвесси и другие исследователи высказали предположение, что крысы, страдающие трипанозомиазом, гибнут при явных признаках удушения в связи с крайним недостатком кислорода, так как трипанозомы для поддержания своей жизни используют весь кислород, необходимый для жизни тканей и клеток хо-

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

зяина. Учитывая это обстоятельство, Карсцаг, и его сотрудники, создав с помощью трипанозомной инфекции кислородное голодание в организме, хотели нарушить развитие злокачественных опухолей у белых мышей. При этом Карсцаг думал предупредить гибель мышей от трипанозомиаза посредством своевременного применения германина. Однако многочисленные опыты с влиянием трипанозомной инфекции (Tr. equiperdum) не дали положительных результатов.

Но опыты с различными трипанозомами были продолжены. В нашей лаборатории В. Радионов и М. Минкович (1947—1948) изучали действие *лизатов* Tr. equiperdum на развитие мышиной саркомы, причем при определенных дозировках они могли заметить слабый ингибиторный эффект. Более подробно В. Радионов и М. Минкович изучали действие другой трипанозомы Tr. kohl-jakimow, причем им удалось не только установить некоторое задерживающее действие этой инфекции на рост опухолей, но и подметить, что угнетающее действие трипанозомиаза возрастает одновременно с увеличением длительности инфекции. Инъецируя саркомным мышам различными способами приготовленные лизаты названных трипанозом, В. Радионов и М. Минкович получили определенный положительный эффект, который сказывался в том, что средний вес опухолей подопытных животных был в $1^1/_2$—2 раза меньше, чем вес опухолей у контрольных животных, не подвергавшихся действию лизатов трипанозом.

Опыты с лейшманиями

Подробному и тщательному исследованию подверглись представители семейства лейшманий, то есть виды, близко родственные шизотрипанум. Для первых опытов были взяты лейшмании Leishmania tropica. Выбор этого объекта диктовался не только известной систематической близостью этих простейших к шизотрипанум, но, главное, их физиологическим сходством, столь убедительно доказанным в исследовании М. Львовой (1940) и А. Львова (1943), а также резко выраженной органотропностью и цитотропностью, словом, рядом свойств, которые особо сближают лейшмании с шизотрипанум. Для изучения действия лейшманий на злокачественные опухоли Л. Левинсон использовал 2 штамма. Один штамм был выделен от больного с язвенной формой кожного лейшманиоза, другой от больного «сухой» формой.

Для изучения действия лизатов, полученных из лейшманий, было взято 45 мышей с привитой саркомой Крокера. Лизат приготовлялся из культуральных форм лейшманий. Лизат вводился мышам 5 дней подряд по 0,5 *мл* под кожу спины. Опыты показали, что развитие саркомы Крокера у мышей, леченных лизатов «изъязвенного» штамма Leishmania tropica, отставало от контроля, что выражалось в следующем:

а) первое появление опухоли у леченных мышей опоздало на 8 дней по сравнению с контролем;

б) развивающиеся опухоли у леченных мышей были значительно меньше,

в) смерть наступала у леченных саркомных мышей на 6—8 дней позднее, чем у контрольных.

Следовательно, с некоторой долей вероятия, можно предполагать, что в телах L. tropica содержится некоторое количество ингибиторного вещества, задерживающего развитие саркомы Крокера. Аналогичные опыты с аденокарциномой Эрлиха дали менее четкие результаты.

Сравнительное действие двух различных штаммов шизотрипанум на саркому Крокера

Нами были получены из Чили два штамма шизотрипанум. Эти штаммы получили условные номера. «22» и «28». Первой нашей задачей было выяснение течения инфекции при заражении этими штаммами мышей. Как установил Л. Левинсон, для штаммов «22», «28» характерно *хроническое* течение инфекции, чем они резко отличаются от основного штамма, которым мы пользовались в наших экспериментах и который в течение 9—12 дней приводит зараженную мышь к гибели при множестве трипанозом в крови. Мыши, зараженные чилийским штаммом, живут 2—3 и более месяцев; трипанозомы появляются в крови на 7—10 день и инфекция течет обычно при малом количестве паразитов в крови (не выше 3—4 на поле зрения), причем инфекция течет с ремиссиями: обычно после нарастания инфекции наступает спад и паразиты вообще некоторое время не обнаруживаются в периферической крови. Таким образом, экспериментальная инфекция, вызванная чилийскими штаммами, характеризуется: а) хроническим течением; б) наличием ремиссий; в) малым количеством паразитов в периферической крови, г) неравномерным течением инфекции у разных мышей.

Для выяснения ингибиторных свойств штаммов «22» и «28» на саркому Крокера были поставлены опыты. Ввиду однозначных результатов приводим один из них: 64 мышам была привита саркома Крокера. На следующий день 23 мыши были заражены шизотрипанум штамма «22», а 21 мышь заражена штаммом «28», 20 мышей были оставлены для контроля. Опыт длился 22 дня. В результате средний вес опухолей у мышей, зараженных штаммом «22», был равен 2,8 *г*, у зараженных штаммом «28», — 4,08 *г* и в контроле — 4,36 *г*. Данные, приводимые Л Левинсоном, показывают, что штаммы «22» и «28» различаются между собой в отношении ингибиторного действия на саркому Крокера мышей. Штамм «22» безусловно обладает антибластомным действием, в то время, как штамм «28» этим свойством не обладает. Результаты, полученные Л. Левинсоном, вполне согласуются с теми, которые были получены Фрадкиной, Кац и Скориковой (стр. 124).

Таким образом, мы видим, что, будучи варнабильными, антибластомные свойства обнаруживаются у различных штаммом шизотрипанум и не являются принадлежностью какого-либо одного штамма.

Следующие выводы можно сделать из всех приведенных опытов:

1 Произвольно взятые протозойные инфекции, *не оказывают* заметного влияния на развитие экспериментальных опухолей.

2. Далеко не все лизаты, произвольно взятых свободноживущих или патогенных протистов, оказывают заметное действие на саркому Крокера.

3. Тормозящее действие некоторых протозойных инфекций покуда может быть установлено только для некоторых представителей простейших; все эти простейшие оказываются связанными близким систематическим и, по всей вероятности, генетическим родством: все они объединяются в семействе трипанозомид.

4. В тех случаях, где эксперимент показывает ингибиторное действие определенной протозойной инфекции на рак, там из *соответствующих возбудителей инфекции может быть извлечена субстанция, оказывающая подавляющее действие на экспериментальные злокачественные опухоли.*

5. В свете современных знаний о природе антибиотиков, получаемых из микробов различных систематических категорий, допустимо предположить, что антибластомные свойства могут представлять для некоторых, микроорганизмов их видовой или типовой признак. Однако, в пределах

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

одного и того же вида отдельные расы (штаммы) могут отличаться по содержанию и способности вырабатывать ингибиторное противораковое вещество, как это показано в приводимых в этой главе исследованиях.

* * *

В заключение этой главы рассмотрим положение шизотрипанного препарата среди других противораковых веществ, используемых в эксперименте и применяемых, отчасти, в клинике. Следуя Lettré (1954), эти вещества можно распределить по следующим группам:

1. Цитостатические вещества, действующие на покоющиеся ядра.
2. Митозные яды, действующие на различные фазы делящихся ядер.
3. Токсические вещества, подавляющие: а) ферменты цитоплазмы, б) активность митохондрий.
4. Антиметаболиты. Антиметаболиты могут включаться в любой из основных компонентов клетки: ядро, ядрышко, митохондрии, микросомы, в ферментные системы цитоплазмы.
5. Вещества, изменяющие обмен раковых клеток.

Если учесть все, что известно нам о свойствах шизотрипанного препарата, мы должны отнести его к веществам, изменяющим обмен злокачественных клеток. Хотя не исключено предположение, что он является и антиметаболитом. Во всяком случае, канцеростатический эффект является результатом сдвигов в метаболизме клетки.

Сравнения гистологических и цитологических изменений, возникающих в злокачественных тканях под влиянием синестрола, колхицина, полисахарида B. prodigiosum, саркомицина и противоракового антибиотика из шизотрипанум

Правы ли мы, говоря об определенном цито-гистологическом симптомокомплексе, характеризующем действие шизотрипанного препарата? Быть может, мы описываем вообще симптомы смерти клеток, совершенно аналогичные тем, которые можно наблюдать при гибели клеток, в том числе и раковых, которые, по-видимому, сочетают свою *биологическую агрессивность с относительной недолговечностью* и ясно выраженной *ранимостью*, то есть *повышенной чувствительностью* к ряду физических и химических факторов. Не описываем ли мы уже давно известные патогистологам, так называемые спонтанные поля некрозов, столь обычные, что в значение этих явлений патогистологи перестали вдумываться? Несомненно, что эти спонтанные поля некрозов могут быть совершенно различного происхождения: 1) как результат нормального умирания недолговечных раковых клеток; 2) как результат действия естественных защитных сил организма, то затухающих, то усиливающихся в разных стадиях развития раковой болезни; 3) как результат местных нарушений питания или дыхания опухоли в зависимости от состояния сосудистой системы опухоли и т. д.

В зависимости от природы действующего фактора начальные изменения клетки могут иметь *специфический характер,* но последующие и особенно поздние стадии дегенерации, как правило, не имеют специфических различий, зависящих от характера первичного повреждения.

Специфика поздних стадий может приобретать тот или иной характер в зависимости от *своеобразия* условий, в которых эти стадии

клеточных изменений протекают. Конечно, процесс образования клеточного трупа *менее характерен* и подчиняется *более однообразной* схеме, чем первичный процесс. Однако дальнейшая судьба клеточного трупа может быть *снова различна* в зависимости от поведения других окружающих тканей и, таким образом, гистологическую специфику надо искать в *трех стадиях* из четырех перечисленных.

Мы уже указывали, что изменения под влиянием шизотрипанного препарата и *качественно и количественно* отличны от спонтанно возникающих некрозов в опухолевой ткани. В этом плане для нас особый интерес представляет сравнение описанных нами изменений с теми изменениями, которые происходят в опухолевых клетках под влиянием употребляемых в экспериментальной онкологии некоторых хемотерапевтических веществ и препаратов микробного происхождения.

В качестве примеров мы рассмотрим гистологические и цитологические изменения при действии четырех различных по своей химической природе веществ, применяемых в экспериментальной онкологии: гормона *стильбестроля;* алкалоида *колхицина,* бактериального препарата — полисахарида из B. prodigiosum, и, наконец, противоракового антибиотика — актиномицина С.

Гистологические изменения в карциномах простаты под влиянием стильбестроля (синестроля)

Женский половой гормон способен тормозить как секрецию клеток простаты, так и старческую гиперплазию этих клеток. Применение стильбестроля при злокачественных новообразованиях простаты человека основано на том, что клетки этих опухолей в известной мере сохраняют, в разных случаях в различной степени, способность подчиняться тем регулирующим механизмам, которые контролируют жизнедеятельность и нормальных клеток простаты.

Профессор Я. Л. Рапопорт, изучив относительно большой материал по гистологии рака предстательной железы, леченного синестролом, дает нижеследующее описание замеченных им изменений. «Процессы, развивающиеся в раке предстательной железы при лечении синестролом, характеризуются большой сложностью. Одним из таких процессов является атрофия. При этом раковые клетки уменьшаются в объеме, вплоть до полного их исчезновения. Атрофические процессы создают чрезвычайный полиморфизм раковых клеток и широкие вариации их размеров. Такие процессы приводят иногда к опустошению обширных участков раковой ткани, на месте которой остается только ретикулярная строма. Следует подчеркнуть, что при этом не образуется рубцовой ткани, подобно тому, как это имеет место при атрофии паренхиматозных органов. Следующую группу процессов, развивающихся в раковой ткани простаты при лечении синестролом, составляют различные формы дегенерации, среди которых наиболее частыми являются жировая и особенно — гидропическая дегенерация раковых тканей. Эти процессы приводят к разжижению обширных участков опухолевой ткани, их эмульгированию и всасыванию. Для процессов обратного развития рака предстательной железы под влиянием лечения синестролом характерен также процесс ороговения раковых клеток. Заключается он в превращении обширной массы раковых эпителиальных клеток в рогового вида чешуйки, с пикнотическими ядрами. Этот процесс можно характеризовать, как чешуйчатую дегенерацию. В случаях, когда процесс этот охватывает значительную часть ракового узелка или весь узел, клеточные чешуйки наслаиваются друг на друга и образуют компактные массы подобные жемчужинам плоскоклеточного рака Чешуйча-

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

некроз; не остается ничего, кроме аморфных остатков цитоплазмы с фрагментами ядер. К этому времени геморрагический эффект достигает максимума. В это же время у мышей наблюдается пониженная температура, они не едят и не пьют и находятся в подавленном, неподвижном состоянии. В последующие 4 часа отдельные особи погибают, но обычно мыши, выдержавшие дозу в 0,01 *мг* полисахарида, выздоравливают через 24 часа. Первые новые делящиеся клетки были замечены Корей-Диллер спустя 72 часа после инъекции. Некоторые из делений были видимо нормальными, но многие — абортивными. Часто деление задерживалось в метафазе и приводило к пикнозу, но основная масса клеток дегенерировала в стадии телофазы. Постепенно дегенеративные явления исчезали и через 5—6 дней после инъекции полисахарида опухоли снова интенсивно росли. Следовательно, *подавляющее влияние бактериального вещества на процессы деления в саркомах* мышей *продолжалось не более 3-х дней.*

Все приведенные наблюдения касаются относительно небольших опухолей. По-видимому, в более старых опухолях было довольно много покоящихся клеток, которые выдерживали обработку полисахаридом и опухоль разрушалась только частично, т. е. менее интенсивно, чем опухоль молодая.

Коррей-Диллер устанавливает, что, примерно в 25% всех исследованных опухолей, на 3-й день после обработки полисахаридом, деление не возобновлялось, в остальных же опухолях наблюдались в изобилии митозы. Очевидно, в целях подавления каждый новой волны митозов, было целесообразным повторение инъекции через 3-дневные интервалы. Такой эксперимент был проведен с теми же дозами полисахарида, *но к разочарованию* Корей-Диллер *это не дало значительного разрушения клеток и не принесло существенного ущерба опухолям. «Все это указывало на приобретение опухолью или хозяином устойчивости к бактериальному агенту».*

В спонтанных опухолях мышей и крыс Корей-Диллер наблюдала после введения полисахарида B. prodigiosum аналогичные явления — кровоизлияния и кариологические изменения, но, по-видимому, эти явления были выражены слабее, чем в перевивающейся саркоме.

Далее в работе Корей-Диллер приводятся наблюдения над введением полисахарида B. prodigiosum в 16 случаях саркомы у людей. По-видимому, и здесь имелись значительные геморрагические явления и кариологические изменения, похожие на те, что были описаны для саркомы мышей. Однако приводимые в работе Корей-Диллер описания весьма кратки. В препаратах, полученных при биопсии, сарком человека, участки дегенерирующих клеток обычно были расположены в геморрагических районах. Корей-Диллер указывает, что в *спонтанных опухолях, в том числе и человеческих — эффект был более слабый, чем в перевивающихся мышиных саркомах.*

Из описаний Корей-Диллер следует, что введение полисахарида B. prodigiosum *вызывает реакцию и в нормальных тканях мышей.* Хотя опухолевые клетки более чувствительны, но реакция была *обнаружена и в других тканях*, в которых происходит деление клеток или быстрый синтез нуклеопротеинов. Наибольшие повреждения были обнаружены в развивающихся кровяных клетках костного мозга и в печени. Корей-Диллер отмечает особо отсутствие какой-либо реакции половых клеток на введение полисахарида, даже при крайне сильных дозах. Отметим, что для разрушения нормальной ткани требовалось гораздо больше полисахарида, чем для соответствующей дегенерации опухолевых клеток. Если подвести итоги тому, что было раньше известно о действии полисахарида B. prodi-

giosum и тому, что мы узнали из новой работы Корей-Диллер, то придется признать, что цитологические и гистологические изменения, наблюдаемые при введении этого полисахарида и шизотрипанного препарата, *совершенно различны.*

В заключение остановимся на действии противоракового антибиотика саркомицина. По данным Обоши и его сотрудников (1955) саркомицин не является ни веществом, поражающим ядра в стадии митоза, ни антиметаболитом, но специфическим разрушителем раковых клеток как в стадии деления, так и в интерфазе.

Теперь после сравнительного рассмотрения гистологических и цитологических изменений, вызываемых колхицином, синестролем, саркомицином, полисахаридом B. prodigiosum, мы можем утверждать, что под влиянием шизотрипанного фактора в злокачественных опухолях происходит процесс обратного развития, который подчиняется специфическим закономерностям, находящим свое отражение в своеобразных и четких цитогистологических изменениях, достаточно отличных от тех, которые наблюдаются при применении названных хемотерапевтических и биотерапевтических агентов.

ВЫВОДЫ

Выводы, вытекающие из клинических наблюдений, были приведены ранее. Здесь же мы остановимся на основных выводах, вытекающих как из экспериментов на животных, так и из опытов по анализу механизма действия шизотрипанного препарата на клетки злокачественных опухолей человека и лабораторных животных.

1. Для того, чтобы оценить изменения, происходящие в леченных опухолях, под влиянием противоракового антибиотика из шизотрипанум, надо учесть, что превращение нормальной клетки в злокачественную связано с глубокими биологическими изменениями ряда ее свойств, из которых некоторые относительно легко поддаются учету. Доказано, что малигнизация находит свое выражение в ряде изменений:

а) в увеличении размеров и варнабильности ядер;

б) в гипертрофии ядрышка и нарушении ядерно-ядрышковых отношений;

в) в резком увеличении числа митозов;

г) в заметном наростании количества рибонуклеиновой кислоты;

д) в появлении способности к агрессивному росту;

е) в изменении характера дыхательного метаболизма.

2. Под влиянием шизотрипанного препарата в злокачественных опухолях возникает сложный процесс, слагающийся из целого ряда моментов, которые в своей совокупности не только останавливают рост злокачественной ткани, но в значительном ряде случаев приводят к полному обратному развитию опухоли человека и животных.

3. Для того чтобы установить закономерности уменьшения или исчезновения опухолей под влиянием шизотрипанного препарата, можно этот единый и сложный процесс—в той мере, в какой он находит отражение в цитологических и гистологических изменениях—расчленить на отдельные характерные стадии:

а) стадия обратного развития злокачественных клеток;

б) стадия изменения стромы и изменения местных и общих защитных реакций;

в) стадия моноцитарно-макрофагальной реакции;

г) стадия канцеролитической реакции

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Первые две стадии предшествуют третьей, а четвертая завершает весь процесс, возникший под влиянием шизотрипанного препарата.

4. В зависимости от активности препарата, дозы и длительности применения, а также стадии развития опухоли и состояния организма, действие шизотрипанного препарата может привести только к первой стадии изменения опухолевой ткани или же вызвать и последующие стадии изменения опухоли вплоть до резко выраженной канцеролитической реакции.

5. Среди наиболее характерных явлений процесса обратного развития злокачественных клеток под влиянием шизотрипанного препарата надо отметить следующее:

а) Закономерное уменьшение ядерных размеров, с несомненностью свидетельствующее об изменении уровня, а может быть и характера обмена веществ клетки опухоли.

б) *Закономерное уменьшение размеров ядрышка,* то есть происходит нормализация ядерно-ядрышкового отношения—результат глубоких морфофизиологических сдвигов в злокачественной клетке.

в) Происходит *уменьшение рибонуклеиновой кислоты* в раковых клетках леченных опухолей, с большой наглядностью доказывающее, что нарушается интенсивный синтез белков, необходимых для роста и размножения клеток. *Таким образом, выключается важный фактор быстрого роста и размножения злокачественных клеток.*

г) Наряду с изменением размера ядер происходит *уменьшение числа митозов в опухолевых клетках.* Это показывает, что меняется *не только обмен веществ клеток, но они теряют способность к быстрому размножению.*

6. Такие сильно изменившиеся под влиянием шизотрипанного препарата злокачественные клетки, с уменьшившимися ядрами и ядрышками, утратившие рибонуклеиновую кислоту, неспособные ни к интенсивному белковому синтезу, ни к быстрому делению, с изменившимся дыхательным метаболизмом, вступают в новые отношения с защитными силами организма и из клеток агрессивных, способных быстро расти и размножаться, внедряться в окружающую нормальную ткань и разрушать ее, *сами становятся объектом агрессии со стороны защитных клеток и гуморальных факторов организма.*

7. Этот момент связан с наиболее четким проявлением второй стадии. Существенно отметить, что первые две стадии могут протекать еще *до появления клинически учитываемых изменений.*

8. Вторая стадия незаметными переходами связана с наступлением третьей стадии.

Появление в опухолевой ткани значительного числа моноцитов, гистиоцитов, макрофагов совпадает с нарастанием канцеролитической реакции. По мере растворения и уничтожения злокачественных клеток на их место проникают фибробластические клетки, находящиеся в состоянии повышенной активности, организующие на месте погибших клеток соединительную ткань. Так, из *сочетания действия шизотрипанного препарата и естественных защитных сил организма* происходит основной процесс выздоровления человека или подопытных животных, пораженных злокачественной опухолью.

9. В основе возникновения такого процесса лежит введение в организм больного *факторов,* которые способны влиять на жизненно важные функции раковой клетки и тем изменять условия ее развития, причем изменять их *направленно* таким образом, что эти изменения приводят клетку *к потере злокачественности,* что влечет наступление канцеролитической

реакции в организме, в которой принимает участие ряд факторов, описанных нами выше.

Антибластомные факторы имеются в ряде видов микробных клеток или продуктах их жизнедеятельности. Можно думать, что механизм их разрушительного действия различен, в зависимости от их природы.

Картина изменения опухоли под влиянием этих факторов может быть столь же разнообразной, сколь мозаична структура микробных клеток—источника этих факторов. Вопрос заключается в том, какая из функций раковой клетки не устойчива к действующему фактору.

10. Этот сложный процесс, вызываемый шизотрипанным препаратом, имеет свои четко выраженные *специфические особенности,* отличные от вызываемых некоторыми другими веществами, применяемыми при экспериментальной терапии опухолей, например, алкалоидом колхицином, гормоном синестролем, саркомицином и, наконец, бактериальным полисахаридом из B. prodigiosum.

11. Многочисленные наблюдения над действием противоракового антибиотика из шизотрипанум, а также ряда других антибластомных факторов доказывают, что раковые клетки наряду со своим основным свойством—*агрессивностью*—обладают избирательной лабильностью, *ранимостью.* Явления, возникающие под влиянием шизотрипанного препарата, являются лишь *частным случаем проявления этой избирательной ранимости злокачественных клеток.*

12. Полученные цитологические, гистологические, экспериментальные и клинические наблюдения имеют значение для общей теории рака:

а) они свидетельствуют *против расширительного толкования учения об автономии раковых опухолей и раковых клеток;*

б) они свидетельствуют *против* гипотезы, что *раковая клетка является результатом мутации.*

Установленные факты вооружают терапевта-онколога, так как они показывают, что, используя факторы микробного происхождения, можно *направленно изменять раковые клетки,* снимая их основные характерные свойства.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

VII часть

АГРЕССИВНОСТЬ И РАНИМОСТЬ РАКОВЫХ КЛЕТОК

В заключение необходимо рассмотреть вопрос, непосредственно вытекающий из всех наших наблюдений и многочисленных литературных данных о той или иной мере воздействия различных продуктов микробных клеток на злокачественные опухоли. Речь идет о том, как можно согласовать основные свойства раковых клеток — *агрессивность, автономность* — с результатами экспериментальной и клинической биотерапии. Постановка этого вопроса диктовалась логикой всего нашего исследования и обойти его не представлялось возможным.

В понятие *автономии* злокачественных опухолей вкладывают различное содержание. Одни исследователи, как, например, Н. Н. Петров (1947), справедливо толкуют понятие автономии весьма ограничительно, утверждая, что автономия заключается только в своеобразии морфологических и физиологических закономерностей, которые регулируют жизнь и развитие опухолей. Другие онкологи утверждают *полную независимость злокачественной ткани* как от жизни всего организма, так и от эндогенных и экзогенных физиологических влияний, откуда бы они не исходили. Чтобы не быть голословным, сошлемся на М. Ф. Глазунова, который является типичным представителем этой группы патологов. По М. Ф. Глазунову (1947): «Важнейшим признаком истинной опухоли следует считать *нереактивный характер роста опухоли*. Для истинной опухоли специфично то, что она растет из самой себя, понимая это выражение не только в морфогенетическом смысле, как это принято понимать, а в том смысле, что *импульс к росту возникает и поддерживается в самих опухолевых клетках*. Если для возникновения опухоли в ряде случаев требуется какой-то толчок со стороны, то раз возникнув, *опухоль для своего дальнейшего роста и существования не требует посторонних активаторов*. Как и чем поддерживается беспредельный рост опухоли — неизвестно, и, в конце концов, в занимающем нас аспекте это и *не важно*».

Если характеризовать, это положение с философской точки зрения, то приведенное определение имеет ясно выраженный *автогенетический характер*: импульс к росту не только поддерживается, но и возникает только в самих раковых клетках. Если характеризовать изложенное учение об основных свойствах опухолей с точки зрения задачи борьбы с ними, то теория автономности злокачественных опухолей обезоруживает врача и заранее предрекает неуспех всякой попытке воздействовать биологическими факторами на злокачественный рост. Вот почему многие онкологи и патологи считают, что только нож хирурга и радиоактивные лучи способны уничтожить злокачественные клетки, подчеркиваем, уничтожить, но не изменить их. Вот почему утверждается, что вещества, влияющие на метаболизм клеток или его изменяющие, не способны изменить злокачественные клетки, приостановить их рост, размножение, снять их агрессивность: с названных позиций тем более невозможно ставить вопрос об обратном развитии опухолей под влиянием факторов микробного происхождения. Однако накопившиеся за последний период в науке факты заставляют в корне пересмотреть догматическое положение об

автономности злокачественных опухолей. Основными стимулами для пересмотра этого положения являются: 1) многочисленные данные о действии митотических ядов и цитостатических веществ на злокачественные клетки; 2) результаты наблюдений над влиянием некоторых гормонов на злокачественные опухоли; 3) наблюдения над действием противораковых антибиотиков или, говоря более широко, факторов микробного происхождения.

Говоря о проблеме автономности раковых опухолей, следует добавить, что нередко в основную характеристику злокачественных клеток включают способность этих клеток размножаться гораздо более быстро, чем нормальные клетки. Конечно, это верно, в том смысле, что клетки опухолей обычно размножаются более быстро, чем окружающие их клетки зрелых тканей. Однако далеко не всякая злокачественная опухоль, выросшая за 9 месяцев, может равняться по размерам плоду ко времени разрешения от бремени, который развился из одной нормальной клетки за тот же срок. Для нас это свойство злокачественных клеток интересно в том смысле, что оно поддается изменению: как мы видели на многочисленных примерах, взятых из клинического или экспериментального материала, шизотрипанный препарат избирательно подавляет размножение злокачественных клеток, изменяя характер их обмена. Мы говорим *избирательно* потому, что при тех дозах, которые мы применяли в эксперименте и клинике, нельзя было подметить подавления других быстро размножающихся клеток, как, например, клеток кроветворных органов, чему доказательством служат многочисленные анализы крови больных, подвергавшихся длительному лечению шизотрипанным препаратом; кроме того, никогда не было отмечено, чтобы шизотрипанный препарат тормозил процессы регенераторного порядка как в клинике, так и в эксперименте.

Описывая основные свойства злокачественной опухоли, Н. Н. Петров (1947) справедливо подчеркивает, что злокачественная опухоль характеризуется *деструктивным, разрушительным характером своего роста*. «Именно разрушительный или, по терминологии А. Г. Гурвича, — *«агрессивный»* характер роста накладывает наиболее характерный отпечаток на всю сущность как патологии, так и клиники злокачественных опухолей». Если мы примем эту характеристику раковых клеток, экспериментально полностью обоснованную, то мы должны будем признать, что с помощью факторов микробного происхождения агрессивный характер роста может быть снят в одних случаях на более или менее длительный срок, в других — полностью и навсегда. И это явление, связанное, как мы думаем, в случае применения шизотрипанного препарата с изменением обмена веществ неотвратимо влечет раковую клетку к гибели. Особую чувствительность злокачественных клеток к многим веществам химического или биологического происхождения мы связываем с *особой лабильностью, ранимостью протоплазмы* этих клеток. Если это так, то естественно возникает вопрос: чем же обусловливается ранимость раковых клеток?

Чтобы яснее представить себе тот биологический смысл, который мы вкладываем в понятие *ранимости раковой клетки*, надо исходить из общего и в достаточной мере доказанного положения, что *устойчивость* к влиянию многообразных факторов является одним из основных свойств клетки, находящейся в состоянии физиологической полноценности. Само собой разумеется, что речь может идти только об *относительной* устойчивости *и относительной* ранимости. Каждая клетка устойчива в той мере, в какой она находится в определенных, исторически сложившихся связях со средой, с окружающими клетками, органом, организмом. Каж-

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

дая клетка устойчива в той мере, в какой у нее не нарушена взаимосвязь и соотношения между ее различными органоидами и сохранены закономерные взаимоотношения между биохимическими компонентами протоплазмы и т. д. Все отклонения от этого состояния влекут за собой нарушение нормальных жизненных функций и выражаются, как правило, в потере устойчивости, характерной для каждого данного типа клеток к различным раздражителям эндогенного и экзогенного характера. Если с этой точки зрения подойти к сравнению нормальных клеток и клеток раковых, то в последних мы увидим целый ряд глубоких морфофизиологических отклонений, из которых каждое и, в особенности, в сочетаниях с другими сдвигами могло бы стать причиной, вызывающей потерю нормальной устойчивости и тем самым обусловливающей ранимость изменившихся клеток.

Повышенная и избирательная чувствительность —ранимость раковой клетки может проистекать из тех цитологических ее изменений, которые установлены многими исследователями. Укажем наиболее существенные: нарушение ядерно-плазменных отношений; нарушение ядерно-ядрышковых отношений; особая лабильность аппарата деления, в частности хромозом, что сказывается и в атипических митозах и в многообразных количественных и качественных изменениях хромозом; качественное и количественное изменение митохондриального аппарата.

Учитывая очень важную роль митохондрий в обмене веществ клетки необходимо более подробно остановиться на их изменениях в клетках злокачественных опухолей.

Соответствующие наблюдения приводятся в таблице.

Опухоль	Митохондрии	Авторы
Саркома Иенсена	Более тонкие, чем в нормальных мезенхимных клетках	Fell Andrews, 1927
» »	Более короткие, чем в нормальных фибробластах	Carrell, Ebeiing, 1928
» »	Обычно более мелкие	Ludford, 1934
Саркома Уолкера	Более мелкие, чем в нормальных фибробластах	Lewis, 1927
Гипернефрома морской свинки	Изменение формы, числа и размеров митохондрий	Роскин, 1930
Саркома Роуса	Более многочисленны, более вытянутой формы, окрашиваются менее интенсивно, чем митохондрии нормальных фибробластов	Zweibaum, 1933
Несколько типов разных сарком	Менее многочисленны и более узки, чем в нормальных фибробластах	Lewis, 1939
Рак простаты человека	Более удлиненные и более многочисленные, чем в нормальных клетках	Bothe, Dalton, Hastings, Zillessen, 1950
Гепатома (вызванная канцерогенным веществом) крысы	Уменьшение числа митохондрий и размеров	Allard, de Lamirande Cantero, 1953
Гепатома мыши	Уменьшение специфической (биохимической) активности по сравнению с митохондриями нормальной печени	Schneider, Hogenboom, 1950

К сказанному надо добавить наблюдения, сделанные над живыми злокачественными клетками с помощью фазово-контрастного микроскопа. Наблюдаются утолщения митохондрий, нарушения их тонкой структуры, беспорядочное распределение в цитоплазме (Siering, Aderhold, 1956).

Наконец, говоря о цитологических изменениях злокачественных клеток, нельзя пройти мимо наблюдений Касперссона (1947) и позднее Людфорда (1954), указавших на своеобразие строения ядра этих клеток, у которых ядрышко тесно связано с прилегающими к нему несколькими зернами хроматина (неуклеолярный хроматин).

Повышенная избирательная чувствительность — ранимость — к определенным факторам может быть обусловлена рядом глубоких цитофизиологических и биологических изменений, установленных для злокачественных тканей. Укажем наиболее существенные:

изменение дыхательного метаболизма (Варбург, 1926);

изменение энзиматического аппарата злокачественных клеток по сравнению с клетками нормальными, что может выражаться в уменьшении энзиматической активности ряда ферментов, так, например, опухолевая ткань определенно дефектна в отношении цитохрома С и каталазы (Мордашев, 1948; Рис и Герш, 1953; Гриншгейн, 1951);

изменение коллоидальных свойств цитоплазмы—увеличение ее плотности (Люис, 1939), вязкости (Чемберс и Людфорд, 1932), ультраструктуры (Дюран-Рейнальс, 1932);

изменение ферментных свойств ядра—резкое ослабление реакции на оксидоредуказы * (Роскин, 1932; Роскин и Соловьева, 1936; Роскин и Струве, 1946; Воинов, 1940; Ватерман, 1934, 1951; Рауффер, 1935);

сдвиг изоэлектических точек цитоплазмы и ядра (Соловьева, 1936; Роскин, 1946);

неустойчивое, коллоидно-лабильное состояние цитоплазматической рибонуклеиновой кислоты (Роскин и Скляр, 1955).

К этому надо добавить, что А. Фишер (1935), на основании многих наблюдений над злокачественными клетками в условиях культур вне организма, пришел к заключению, что эти клетки очень мало устойчивы к любым повреждениям, а их жизнь коротка, по сравнению с клетками нормальными. Эта интересная мысль нашла свое подтверждение в наблюдениях над длительностью промежутка между делениями у нормальных и злокачественных клеток (Widner и сотрудники 1951):

у мыши	длительность деления в минутах	длительность интерфазы в часах
Клетки миэлоидного ряда	35,3	155
Клетки яичника	29,5	99
Клетки лимфатических узлов	25,2	100
Клетки эпидермиса	30,2	670
Клетки надпочечника	14,4	1090
у крысы		
Карцинома Уолкера	24,8	11
Саркома Иенсена	26,6	12

Все эти перечисленные изменения, по-видимому, в разных сочетаниях и в различной степени проявляются в клетках различных типов злокачественных опухолей. Более того, каждая раковая клетка проделывает цикл развития и свойства ее неоднородны на разных этапах этого процесса. Однако все морфофизиологические сдвиги раковой клетки в своей

* Лейкометиленблаудегидрогеназа (Рис и Герш, 1953).

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

совокупности создают и повышенную лабильность *и избирательную чувствительность* к определенным внешним факторам, в данном случае к факторам микробного происхождения.

Чувствительность раковой клетки к некоторым факторам микробного происхождения является только одним из проявлений ее особой ранимости. Это можно видеть из рассмотрения следующей таблицы.

Действующий фактор	Нормальные клетки	Злокачественные клетки	Примечание
Дегидрация (Roffo, 1930)	Фибробласты цыпленка	Веретеновидная клеточная саркома крысы	Злокачественные клетки много чувствительнее
Влияние температуры (Lambert, 1912)	Соединительно-тканные клетки мыши и крысы	Саркома мыши и крысы	"
Световые волны разной волны (Roffo, 1934)	Фибробласты цыпленка	Веретеновидно-клеточная саркома крысы	Злокачественные клетки много чувствительнее Наибольший эффект с лучами синей части спектра
Интенсивность освещения (Roffo, 1932)	"	"	Злокачественные клетки много чувствительнее
Облучение Х-лучами (Roffo, 1936)	"	"	"
Различные кислые и основные красители (Roffo. Calcagno, 1930—1935)	Фибробласты цыпленка	Веретеновидно-клеточная саркома	Злокачественные клетки много чувствительнее
Антисептика фенол, трикрезол и т. д. (Lustig, Weber, 1936)	Фибробласты мыши	Клетки карциномы мышей	Злокачественные клетки много чувствительнее.
Соли холестерина (Roffo, Calcagno, 1934)	Фибробласты цыпленка	Веретеновидно-клеточная саркомы крысы	Злокачественные клетки много чувствительнее

Все сказанное показывает, что выводы из наблюдений над обратным развитием злокачественных опухолей под влиянием факторов микробного происхождения затрагивают ряд основных теоретических положений общего учения о злокачественных опухолях. В свете изложенных фактов должно быть изменено представление об агрессивности злокачественных тканей: понятие об агрессивности должно быть дополнено *представлением о ранимости и лабильности злокачественных клеток.* Агрессивность и ранимость — *взаимосвязанные* свойства раковых клеток, — этому учат нас эксперименты.

Поэтому на ранее поставленный вопрос—в какой мере можно сочетать представление о ранимости раковых клеток с учением об автономности и агрессивности злокачественных тканей—можно дать теперь следующий ответ: представление о ранимости заставляет пересмотреть гипотезу автономии раковых опухолей и дополняет и расширяет представление об агрессивности в том смысле, что агрессивные клетки имеют свои «слабые, ранимые стороны», наличие которых делает надежды экспериментальной терапии реальными. Это положение вооружает и ободряет исследователя. Вот почему идеи и факты, которые мы пытались защищать в нашей первой книге (1946), мы хотим защищать и теперь, опираясь на более обширные клинические и экспериментальные наблюдения, описанные в этой книге. Речь идет не об отдельных наблюдениях или суждениях, речь идет о выборе *точки зрения* в очень большой проблеме, затрагивающей судьбы многих и многих людей, тем самым спор идет о *мировоззрении* исследователей, которые обязаны по долгу врача и ученого действовать, там, где, по первому взгляду, это и представляется необоримо трудным.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

ЛИТЕРАТУРА

Батунина. 1941. О метастазировании перевиваемой опухоли Браун-Пирс. Труды кафедры пат. физиологии Горьковск. мед. инст.

Богомолец А. 1924. Патологическая физиология.

Бонгард П. И., Роскин Г. И. 1939. Действие шизотрипанного эндоксина на злокачественные опухоли. Бюлл. экспер. биол. и мед., VII, № 3.

Бродский А. Л. 1935. Protozoa почвы и их роль в почвенных процессах. Бюлл. Ср.-Азиат. Университета, 20.

Вермель Е. М., Португалов В. В. 1935. Studien über Zellengrösse und Zellenwachstum: über den Nachweis des rhythmischen Zellenwachstums. Zeitschr. Zellforsch. u. mikr. Anat., **22,** 185—194.

Вермель Е. М., Шершульская Л. В. 1938. Studien über Zellengrösse und Zellenwachstum. VII. Mitteilung über die Grösse der bösartigen Zellen und ihre Variabilität Zeitschr. f. Zellforsch. u. mikr. Anat., **20,** N 1—2.

Воинов В. А. 1940. К цитодиагностике раковой болезни (ронгалитовая красочная реакция). Бюлл. экспер. биол. и мед., **18,** № 6.

Воинов В. А. 1946. Красочная ронгалитовая реакция в диагностике злокачественных опухолей. Диссертация. ЦИУ. Москва.

Глазунов М. Ф. 1947. Глава в книге «Злокачественные опухоли» под редакцией Петрова Н. Н.

Гаузе Г. Ф. 1954. О влиянии антибиотиков на рост злокачественных опухолей. Вестник Акад. мед. наук СССР, № 4.

Грабченко И. М., Подильчак М. Д. 1952. Влияние стафилококковой и стрептококковой инфекции на раковую опухоль. Вопросы онкологии, № 5

Гринштейн Дж. Биохимия рака. Москва, 1951.

Заева С. П. 1953. Терапия злокачественных опухолей бактериальными токсинами. В книге «Вопросы клиники и лечения злокачественных новообразований». Труды Института Экспер. Мед. Акад. мед. наук Латвийской ССР.

Кавецкий Р. 1937. Роль активной мезенхимы в диспозиции организма к злокачественным новообразованиям. Киев.

Кедровский Б. В. Рибонуклеиновая кислота и ее роль в развитии и функции клетки. Успехи совр. биол., том. 31, вып. 1.

Кедровский Б. В. 1951. Нуклеиновые кислоты в клетках поврежденного и больного организма. Успехи совр. биол., том 32, вып. 3(6).

Кирпичникова Е. С. 1939. Изменение ядрышка в раковых клетках. Бюлл. экспер. биол. и мед., 7, № 2—3.

Клюева Н. Г. 1946. Пути биотерапии рака. Вестник АМН, № 2—3.

Клюева Н. Г., Бобрицкая А. Ц. 1946. Действие Schizotrypanum cruzi на злокачественные новообразования в эксперименте. Бюлл. экспер. биол. и мед., № 1.

Клюева Н. Г., Роскин Г. И. 1946. Биотерапия злокачественных опухолей. Москва. Изд. АМН.

Клюева Н. Г., Роскин Г. И. 1946. Канцеролитическая субстанция Schizotrypanum cruzi. Врачебное дело, № 3—4.

Клюева Н. Г., Роскин Г. И. 1956. Проблема противораковых антибиотиков Успехи совр. биол., 41, 1.

Левинсон Л. Б. 1939. Влияние гетеротрансплантации на размеры раковых клеток. Бюлл. экспер. биол. и мед., 7, № 5.

Мардашев С. Р. 1948. Энзимология опухолей. Москва.

Нафтольев Я. 1939. К характеристике Браун-Пирс кроличьей опухоли. Проблемы онкологии. Свердловск.

Неворожкин И. П. 1935. Действие дрожжей Saccharomyces cerevisiae на рост экспериментальных опухолей Эрлиха Вестник рентгенол. и радиол., 15.

Носалевич О. 1948. К вопросу о гистологическом определении степени злокачественности рака. Архив патологии, 2.

Петров Н. Н. 1947. Злокачественные опухоли. Часть I. Медгиз.

Пожарисский Ф. И. 1940. Критерий злокачественности новообразования Вопросы онкологии, стр. 58.

Рапопорт Я. Л. 1952. Морфологические показатели эффективности лечебного действия на опухолевый процесс. Успехи совр. биол., 33, 1.

Ратнер Л. М. 1949. Диагностические ошибки и диагностика рака грудной железы.

Роскин Г. И. 1946. Toxin therapy of experimental cancer. The influence of protozoan infection upon transplanted cancer. Cancer Research, 6, № 7.

Роскин Г. И. Eine bösartige Geschwulst beim Meerschweinchen. Virchov's Archiv, 277, 2.

Роскин Г. И. 1932. Histophysiologische Studien an Geschwulstzellen. Zeitschr. f. Zellforsch., 14.

Роскин Г. И. 1939. Цитология раковой клетки в связи с проблемой цитодиагностики злокачественных клеток. Учен. Записки Московского Университета, вып. 20.

Роскин Г. 1945. Распределение рибонуклеиновой кислоты в плазме и ядрах различных клеток. ДАН, 49, № 4.

Роскин Г., Гинзбург А. 1944. Зимонуклеиновая кислота протозойной клетки, ДАН, 42, № 8.

Роскин Г. И., Романова К. Г. 1935. Action des toxines sur le cancer experimental. Acta Cancrologica, 1, 4.

Роскин Г. И., Романова К. Г. 1936. Исследование действия протозойных токсинов на клетки злокачественных опухолей Журнал микроб. эпидем. иммун., 17, 4.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Роскин Г. И., Романова К. Г. 1936. Untersuchungen über die Einwirkung der Protozoentoxine auf die Zellen malignen Geschwülste. Zeitschr. f. Krebsforsch., 5,5.

Роскин Г. И., Романова К. Г. 1937. Лечение экспериментального рака протозойными эндотоксинами. Бюлл. биол. и мед., III, 2.

Роскин Г. И., Юлиус А. А. 1955. О коллоидно-лабильном состоянии рибонуклеиновой кислоты в развивающихся, интенсивно функционирующих, а также в злокачественных клетках. Арх. анат., гистол. и эмбриологии, 32, № 4.

Роскин Г. И., Соловьева В. В. 1936. К сравнительной цитологии раковой клетки. Архив анат. и гистол., 15.

Роскин Г. И., Соловьева В. В. 1938. Цитодиагностика злокачественных опухолей. Архив анат. и гистол., IV, 1.

Роскин Г. И., Струве М. Е. 1947. Цитохимические изменения рибонуклеиновой кислоты и аргинина в процессе деления клетки. ДАН, 58, № 9.

Роскин Г. И., Струве М. Е., Скляр Т. И. Гистохимия сукциподегидразы эмбриональных клеток и клеток злокачественных опухолей. ДАН, 84, № 2.

Роскин Г. И., Струве М. Е. 1949. К сравнительной цитофизиологической характеристике ядер эмбрионов, ядер клеток взрослого организма и клеток злокачественных опухолей. ДАН., 69, № 5.

Роскин Г. И., Экземплярская Е. 1931. Protozoeninfection und experimenteller Krebs. Zeitschr. f. Krebsforsch, 34, 6.

Роскин Г. И., Хайкина М. И. 1946. Лечение перевивающихся и спонтанных опухолей дифтерийным токсином Бюлл. экспер. биол. и мед., № 7.

Роскин Г., Харлова Г. 1944. Зимонуклеиновая кислота в клетках нормального регенерата и злокачественных опухолей. ДАН, 44, № 9.

Святухин В. М. 1957. Опыт лечения рака молочной железы шизотрипанным препаратом. Москва.

Соболева Н., Поляков А. 1935. К вопросу о влиянии биопсий на количество митозов в экспериментальных опухолях. Вестник рентгенол. и радиол., XIV.

Соловьева В. В. 1936. Le point isoelectrique de la cellule cancereuse. Acta Cancrologica, 2.

Сухин М. 1941. Лечение экспериментальной опухоли Кричевского-Синельникова и саркомы Иенсена с помощью B. prodigiosus. ДАН, 32.

Улезко-Строганова К. П. 1940. Проблема рака и активная мезенхима.

Финогенов. 1909. О развитии рака в связи с проявлением тканевой реакции в организме. Диссертация. СПБ.

Фрейман В. Б. 1952. Экспериментальные материалы по изучению влияния некоторых бактериальных продуктов на рост опухолей животных. Вопросы онкологии, № 5.

Хлопин Н. Г. 1947. Гистологические элементы опухолей. В книге «Злокачественные опухоли», под редакцией Н. Н. Петрова.

Хохлов А. С., Вихров Н. М. 1956—1957. Современное состояние изучения противоопухолевых антибиотиков. Сборник «Антибиотики», № 6 и № 1. В статье дан обширный список литературы.

Хрущов Г. К. Роль лейкоцитов в восстановительных процессах в тканях.

Шен Р. 1949. Симбиоз вирусов трансмиссивных энцефалитов с злокачественными опухолями. Сборник «Вопросы медицинской вирусологии».

Юмашев Г. С. 1953. Влияние некоторых инфекций и интоксикаций на карциному кроликов. Диссертация. Рязанский мед. институт.

Algire G., Legallais F., Anderson B. 1952. Vascular reactions of normal and malignant tissues in vitro. V. The role of hypotension in the action of bacterial polysaccharide on tumors. Journ. Nat. Cancer Inst., 12.

Allard C., de Lamirande G., Cantero A. 1953. Mitochondrial population of mammalian cells. Canadian Journ. Med. Sci., 31.

Andervont H. 1936. The reaction of mice and various mouse tumors to the injection of bacterial products. Am. J. Cancer, 27.

Andervont H., Shimkin M. 1939. The effect of ascorbic acid upon the hemorrhage produced by bacterial filtrate in transplanted Tumors. Amer. Journ. Cancer, 36.

Ayre I. 1951. Regression of anaplastic lesons (carcinoma in situ) of the cervix using auremycin. Antibiotics and Chemotherapy, 1.

Baker B., Joseph I., Schaub R., Williams S. 1954. Puromycin sinthetic studies. Journ. Chem. Soc., 77.

Bateman I., Klopp C., Barbario I. 1952. Parental auremycin therapy in cancer. Cancer Research, 12.

Bateman I., Cornman and others. 1953. Combined administration of aureomycin and nitrogen mustard in human cancer. Cancer, 6.

Beard H. 1944. The effect of penicillin and choline upon the appearance, growth and disappearance in the sarcoma in rats. Experim. Med. and Surg, 2.

Bertrand-Fontaine, Mallarme J., Schneider J., Debray J. 1954. Essais de traitement de la maladie de Hodgkin par actinomycine. Presse med., 62, N 35.

Bierman B., Hammon W., Eddie B., Meyer K., Shimkin M., 1950. The effect of virus and bacterial infections on neoplastic diseases. Cancer Research., 10.

Biesele J. 1945. Chromosomal enlargement in neoplastic rabbit tissues. Cancer Research, 5.

Birth L. 1955. Fortschritte und Ausblicke einer rationellen Krebs-Chemotherapie in den USA. Dtsch. med. Wochensehr., 80, 818—822.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Blankoff. 1947. Biotherapy of cancer. Bluxelles Medical, 27.

Börnstein R., Stein F. 1954. Anatomische Heilung einer Lymphogranulumatose nach Aktinomycintherapie. Aerztl. Wochenschr., 9, N 38.

Bothe A., Dalton A., Hastings W., Zillessen F. 1950. A study of the Golgi material and mitochondria in malignant and benign prostatic tissue. J. Nat. Cancer Inst., 11.

Brachet J. 1944. Embryologie chimique. Liege.

Brachet J. 1955. Mecanismes biologiques et biochimiques de la Synthese des proteins. Rend. Inst. Lombardo, Sci. e lettere, 89.

Broders A. 1920. Squamous cell epithelioma of the lip. J. Am. ** .. Ass, March. 6.

Broders A. 1922. Epthelioma of the genitourinar ..s. Ann. Surg., May.

Brown W., Pearse L., van Allen. 1924. Journ. of expc. .led. 40.

Brues A., Shear M. 1941. Reactions of patients with malignant tumors of injection of bacterial filtrate. J. Clin. Investigation, 20.

Bullough W. 1946. Mitotic activity in the adult female mouse. Philosophical Transact. R. Soc. London, 231, N 585.

Bullough W. 1948. Mitotic activity in the adult male mouse, Mus musculus L. The diurnal cycles and their relation to wakind and sleeping. Proc Roy. Soc. (B), 135.

Bullough W. 1952. The energy relations of mitotic activity. Biol. Rev., 27.

Burchenal I., Yuceogly M., Dagg M., Stock C. 1954. Leukemia. VI. Effect of amicetin on transplanted mouse leukemia. Proc. Exptl. Biol. and Med, 86, N 4.

Businco L. 1955. Actinomycine C, anaphylaxie et allergie. Presse med. 1087—1688.

Burk D., Hesselbach M., Fischer C. 1947. The innibiting action of amorphous and cristalline penicellin and streptomycin preparation on the metabolism of tumors and other tissues. Cancer Research, 7.

Cameron C. 1952. Pathology of the cell. London.

Cardinali G. 1955. Attuali orientamenti delle ricerche sugli antimetaboliti nella chemioterapia sperimentale del tumori. Farmaco, 10, 367—397.

Carr I. 1945. Action of notatin on the Rous sarcoma virus. Nature, 155, 202.

Carrel A., Ebeling A. 1928. The fundamental properties of the fibroblast and the macrophage. J. exp. Med., 48.

Casey A. 1937. The prognostic value of the mitosis count in biopsies of lymphosarcoma. Amer. J., Cancer, 29, N 1.

Caspersson T. 1950. Cell growth and cell function. New-Iork.

Caspersson T., Santesson L. 1942. Studies on protein metabolism in the cells of epithelial tumors. Acta Radiol. Suppl. XLVI.

Chambers R., Ludford R. 1932. Microdissection studies on malignant and non malignant tissue cells. Archiv exp. Zellforschung, 12.

Chen T. 1955. Paramaecin 34. A killer substance produced by Paramaecium bursaria. Proc. Soc Exper. Biol. and Med., 88, 4.

Chinn B. 1952. Inhibitory effect of antibiotics on virus of Rous sarcoma. Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 66.

Coley W. 1936. The diagnostic and treatment of bone sarcoma. Glascow Med. Journ., 126.

Coley W. 1891. Contribution to the knowlege of sarcoma. Amer. Surg., 14.

Coley W. 1893. The treatement of malignant tumors be repeated inoculations of Erysipelas. Amer. Journ. Med. Sci., 105.

Cornman I. 1944. A selective lethal effect of penicillin on sarcoma cells growing with normal tissue in roller tube cultures. Journ. gener. Physiol., 28.

Coudert J., Lattin P. 1950. Note sur l'action d'un lysat de Trypanosoma cruzi vis-á-vis d cancer greffé du rat. Comptes Rend. Soc. Biol., N 11—12.

Coudert J. 1956. Recherches expérimentales et cliniques sur l'action d'un extrait lyophilisé de Trypanosoma Cruzi vis-a-vis de quelques néoplasies. La Semaine des Hopitaux de Paris, № 74/8, 20 desembre.

Cowdry E. 1955. Cancer cell. Philadelphia.

Cramer H. 1953. Krebshemmende Substanzen und Faktoren. Abhabdlungen Deutsch. Akad. Wiss. Berlin, Klasse med. Wissen., N 1.

Croizat P. 195.. Essais therapeutiques concernant l'actinomycine C. Presse med., 62. N 35.

Croizat P., Lacoste. 1955. Essai de l'actinomycin C dans les traitement des adenopathies malignes. Presse ned., 63, 1681.

De Angellis G. 1939. Action d'un mycete (Streptothrix fellis) sur le cancer de la souris. Arch. Hyg., 72.

Diller I. 1947. Nuclear changes produced by S. marcescens (B. prodigiosus) polysaccharide. AAAS Aproaches to cancer Chemotherapy, 260—264.

Diller I. 1947. Degenerative changes induced in tumor cells by S. marcescens polysaccharide. Cancer Research, 7, 605—626.

Dobrowolskaia-Zavadskaia N. 1946. L'effet de la penicilline sur les tumeurs chez la souris. Bull. Assoc. franc. étude du cancer, 33.

Dobrowolskaia-Zavadskaia N. 1946. Mode d'aministration de la penicilline et son effet dans un cas du cancer disseminé du sein. Compt. Rend. Acad. Sci.,224.

Druecke H. 1936. Ueber die Kerngrössen der Epithelien bei Mammakarzinom. Diss., Rostock.

Duran-Reynals F. 1933. Reaction of transplantable and spontaneous Tumors to bloodcarried bacterial toxins in animals unsusceptible to the Shwarzman phenomenon. Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 31.

Duran-Reynals F. 1935. Reaction of spontaneous mouse carcinomes to blood-carried bacterial toxins. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 32.

Dustin A. 1938. Colchicine et cancer. Gazette des Hopitaux, N 41.

Dustin A. 1931. L'apport de la cytologie et de l'histophysiologie á la conaissance du cancer. Annales et Bull. Soc. R. Sci. Med., Bruxelles, 3—4.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Eddy W., Sokoloff B., Powell R. 1952. The tumorbreaking property of bacterial polysaccharide and capillary fragility. Cancer Research, **12**.

Ehrich W. 1936. Nuclear sizes in growth distrubances. With special reference to the tumor cell nucleus. J. Med. Sciences, **192**, N 6.

Ehrich W. 1936. Die polymere Kerngrösse als Ausdruck der krebsanaplasie. Zeitschr. f. Krebsforschung, **44**, 308—324.

Ehrich W. 1955. Die zellulären Bildungstätten der Antikörper. Klin. Wschr., 33, 13/14.

Ellison R., Karnofsky D., Sternbreg S., Murphy M., Burchenal J. 1954. Clinical trials of o—diazoacetyl—L—serine (azaserine) in neoplastic disease. Cancer, **7**, N 4.

Engel. 1944. Klinische Wochenschr., **127**.

Ewing. 1928. Neoplastic Diseases.

Fell H., Andrews I. 1927. A cytological study of cultures in vitro of Jensen's rat sarcoma. Brit. J. exp. Path., 8.

Fidler H. 1935. A comparative cytological study of bening and malignant tissues. Amer. J. Cancer, **25**, N 4.

Field J., Costa F., Boryszka A., Sekley L. 1954—1955. Experimental evoluation of the anticarcinogenic activity of a now antibiotic. Antibiotics Annual.

Fujii R., Onizawa I., Shima N., Okuyama K., Okamoto Y. 1955. Study on the treatement of malignant tumors in childhood with sarkomycin. J. Antibioth., 8, N 3.

Fischer A. 1933. The biology of cancer cells in vitro. Congresso intern. contra el cancer, Madrid.

Fischer A. 1931. Nouvelles recherches relatives a la biologie des cellules neoplastiques. Ann. d'Anatomie Med. Shir.

Fischer A. 1946. Biology of tissue cells. Copenhagen.

Foog L. 1946. Effect of certain bacterial products upon the growth of mouse tumor. Publ. Healt. Rep. 51.

Gaillard H., Brumpt L., Martinez R. 1950. Infections experimentales á Trypanosoma cruzi chagas chez l'homme á propos de la biotherapie du cancer. Bull. Soc. Pathol. exotique, **43**, N 3—4.

Gernez-Rieux Ch., Gondemand M. 1954. Premiers resultats de l'emploi de l'actinomycine C en therapeutique. Presse med., **62**, N 32.

Gilbert R., Thommen E. 1955. A propos des indications de l'actinomycine C dans les tumeurs du systeme reticulaire. Presse med., **63**, 1685.

Gratia A., Linz R. 1931. Le phenomene de Schwarzmann dans le sarcome du cobaye. C. R. Soc. Biol., **108**.

Gregory I. 1950. Bacilus subtilis as an antibiotics in the treatement of cancer. South. Med. Journ., **43**.

Gregory F., and others. 1956. The Effect of Actinomycin D on experimental ascetic tumors in the mouse. Cancer Res., **16**, 10.

Grynfeltt E. 1935. Le constituants morphologiques de la cellule dans le cancer. Biologie Medicale, **25**, N 7—8.

Guttman P., Halpern S. 1935. Nuclear-nucleolar volume ratio in cancer. Amer. J. Cancer, **25**, 4.

Haam E., Alexander H. 1936. Cytological studies of malignant Tumors. Amer. J. Clinical Pathology, **6**, N 4.

Hackmann Chr. 1955. Stoffwechselprodukte aus Mikroorganismen (Antibiotika) als antineoplastische Wirksstoffe. Deutche med. Wochenschr., N 21.

Hata T. and others. 1954. Carzinophilin, new tumor-inhibitory substance produced by streptomyces. J. Antibioth., **7**.

Haumeder E. 1933. Vergleichende Kern — und Nucleolenmessungen an verschiedenen Organgeweben mit besonderer Berücksichtigung der malignen Tumorzellen. Zeitschr. f. Krebsforschung, **40**, 2.

Heddaeus G. 1935. Ueber die Beziehungen zwischen Carcinom und Tuberkulose beim Menschen. Zeitschr. f. Krebsforschung, **42**.

Heiberg K. 1933. Die Grundlage der Geshwulstlehre. Leipzig.

Heiberg K. 1929. Das Verhalten des Kernplasmas als Bindeglied zwischen Entzündung und Geschwulstentwicklung. Zeitschr. Krebsforschung, **30**, 1.

Heiberg K. 1929. Mitosenmessungen in Geschwulstgewebe. Zeitschr. f. Krebsforschung, **29**, 3.

Higgins G., Pack G. 1951. The effects of virus therapy on the microscopic structure of human melanomas. Amer. Journ. Pathol., **27**.

Hirschfeld H., Klee-Rawidowicz. 1931. Die Frage spezifischer morphologischer Merkmale der Tumorzelle untersuht an Schnittpraeparaten und in vitro Kulturen. Zeitschr. f. Krebsforschung, **32**.

Hooper I., Cheney M., Cron O. and others. 1955. Studies on sarcomycin. Antibiotics and Chemotherapy, **5**.

Huguenin R., Truhaut R., Bourdin. 1954. Experimentation de l'actinomycine. Presse med., **62**, N 32.

Huthner S., Zahl P. 1943. Action of bacterial Toxins on tumors. IV. Distribution of Tumor hemorrhage agents among bacterial species. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., **52**.

Ikawa M., Koepfli I., Mudd S., Niemann C. 1954. An agent from «E. coli» causing hemorrhage and regression of an experimental mouse Tumor. V. Behavioir of the agent in the presence of various reagent. Journ. Nat. Cancer Institut, **14**.

Innes J. 1934. Vergleichende Untersuchungen der sogenanten Umgebungsreaktion der Tumoren und ihrer Metastasen. Zeitschr. Krebsforschung, **40**.

Iohne H., Kroher A. 1954. Über die Behandlung der Lymphogranulomatosis maligna (Hodgkin-Sternberg) mit Actinomycin Dermatologica, **109**, N 8.

Ishiyama S. 1954. Clinical observations of some maligant tumors treated with sarcomycin, a new antitumor antibiotic. Journ. of Antibiotics, ser. A., 7.

Ishyama S., Hirayama H., Takamura M., Ohashi T. 1955. Further observations upon the cytostatic effects of sarcomycin: an experimental study on the Ehrlich ascites carcinoma in mice. Journ. of Antibiotics, 8, N 2

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Jambon M., Bertrand L., Carli G. 1955. Agranulacytoses mortelles par traitement a doses fortes d'actinomycine C. Presse med., 63.

Jederloo G., Lignac G., Ligtenberg A., van Thiel P. 1950. The Biotherapeutic action of Trypanosoma cruzi on tar carcinoma in muce. Journ. Nat. Cancer Institut, 10.

Kahler, Shear, Hartwell. 1943. Chemical treatment of tumors. VIII. Ultracentrifugal and electrophoretic analysis of the hemorrhage — producing fraction from Serratia marcescens culture filtrate. Journ. Nat. Cancer Inst., 4.

Kajiwara K. 1950. On the reciprocal interference between the growth of Yoshida sarcomme and that of Trypanosoma lewisa. Gann, Tokyo, 41, 123—125.

Karczag L., Csaba M., Nemeth L. 1931. Ueber die Beeinflussung des Mäusecarcinoms durch die künstliche Trypanosomeninfection. Zeitschr. f. Krebsforschung, 33, 4.

Kidd W. 1947. Effects of an antibiotics from Aspergillus fumigatus Fresenius on Tumor cells in vitro and ist possible identity with Gliotoxin. Science, 105, 511—513.

Koch. 1943. Zeitschr. f. Krebsforschung, 54, 1.

Komuro. 1933. Ueber das Verfahren einer neuen Färbemethode für Krebszellen und deren Applikationswert. Gann.

Koprowska I., Koprowski H. 1953. Morphological and biological changes in mouse ascites tumor following indused infection with certain viruses. Cancer Research, 13.

Koprowski H., Norton T. 1950. Interference between certain neurotopic viruses and transplantable mouse tumors. Cancer, 3.

Lettré H. 1954. Grundlagen der chemischen Tumorbehandlung. Med. Klinik., N 38.

Levaditi C., Nicolau. 1922. Comptes Rend. Acad. Sci., 174, 1649.

Levine H., Burk D., Du Buy H., Woods M. 1951. Biological activity of penichromin, a pigmented material produced by P. notatum. Antibiotics and Chemotherapy, 1, 461—470.

Lewis M. 1944. The failure of purified penicillin to retard the growth of grafts of sarcoma in mice. Science, 100, 314—315.

Lewis W. 1939. Some cultural and cytological characteristics of normal and malignant cells in vitro. Archiv experim. Zellforschung, 23, N 1.

Lewis W. 1935. Normal and malignant cells. Science, 81, N 2110.

Lob G. 1950. L'action du Schizotrypanum cruzi sur l'adenocarcinom provoqué de la mamelle cher la souris. Schweiz. Zeitschr. allgem. Pathol. u. Bakter., 13, N 3.

Ludford R. 1936. The action of toxic substances upon the division of normal and malignant cells in vitro and in vivo. Arch. experim. Zellforschung, 18.

Ludford R., Dmochowski L. 1947. Effect of stilboestrol on mouse Tumors. Lancet, 2, 718—720.

Ludford R. 1932. Cytological changes after irradiation of malignant growths. Sci. Rep. Imp. Cancer. Res. Fund, 10, 125—160.

Ludford R. 1939. The comparative reaction of normal and malignant cells in vitro. Arch. exper. Zellforschung, 22.

Ludford R. 1954. Nuclear structure and its modifications in tumors. Brit. J. Cancer, 8, 112—131.

Ludford R. 1945. Colchicine in the experimental chemotherapy of cancer. Journal Nat. Cancer, Instit., 6, 2.

Lwoff M. 1940. Recherches sur le pouvoir de synthese des Flagelles Trypanosomides. Paris.

Lwoff A. 1944. L'evolution physiologique. Paris.

Mac Carty W. 1925. The cancer cell and natures defensive mechanism. Surg., Gyn., Obst., N 6.

Mac Carty W. 1923. The cytologic diagnosis of neoplasms. J. Am. Med. Ass., 18.

Mac Carty W. 1928. A cytological key to the diagnosis and prognosis of neoplasms. J. Lab. and Clin. Med., 13, 354.

Mac Carty W., Haumeder E. 1936. Has the cancer cell any differential characteristics? Amer. J. Cancer, 20, N 2.

Mac Carty W., Haumeder E., Berkson. 1933. A differential characteristic of malignant cells. Proc. Staff. Meet. Mayo. Clinic, 8.

Mac Carty W. 1936. Identification of cancer cells. J. Amer. Med. Ass,. 844.

Mac Carty W. 1936. The value of macronucleus in the cancer problem. Am. J Cancer, 26.

Magill G., Golbey R., Karnofsky D., Burchenal J., Stock Ch., Rhoads C. 1956. Clinical experiences with Sarcomycin in neoplastic diseases. Cancer Research, 16, N 10.

Malisoff W. 1947. Action of endotoxin of Trypanosoma cruzi (KR) on malignant mouse Tumors. Science, 106, 591—594.

Malmgren R., Law L. 1951. Effect of antiviral substances on the mouse mammary Tumor milk agent in vitro. Cancer Research, 11, 697—699.

Marbarger J. 1943. The production of growth-substance in Colpidium striatum. Physiol. Zool., 16, 2.

Mast S., Pace D. 1942. Proc. Eight. Amer. Sci. Congr., 3, 103—106.

Momose G., Kobayashi T. 1955. Effect of sarcomycin on carcinoma colli. J. Antibioth., ser. B, 8.

Moore A. 1949. Effect of the inoculation of the virus of Influenza A and Herpes simplex on the growth of transplantable tumors in mice. Cancer, 2, 516—524.

Moore A. 1949. The destructive effect of the virus of Russian Far East Encephalitis on the transplantable mouse sarcome 180. Cancer 2, 525—534.

Moore A. 1951. Inhibition of growth of five transplantable mouse tumors by the virus of Russian Far East Encephalitis. Cancer 4, 375—382.

Moore A. 1952. Virus withe the oncolitic properties and adaptation to tumors. Ann. New-York Acad. Sci., 54.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Moore A. 1953. Destruction of sarcoma 180 by Russian Encephalitis virus with host survival. Proc. Am. Assoc. Cancer Research, 1, 39.

Moore A., O'Connor S. 1950. Further studies on the destructive effect of the virus of Russian Far East Encephalitis on transplantable mouse sarcome 180. Cancer 3.

Murphy I. 1926. The lymphocyte in resistance to tissue grafting. Monograph. Rockefeller Institut, N 21.

Murphy I., Morton. 1915. The lymphocyte in natural and induced resistance to transplanted cancer. Journ. exper. Med., 22.

Nadel E., Greenberg J. 1953. Malaria infection in leukemic mice. Proc. Amer. Assoc. Cancer Research, 1, 39—40.

Nauts H., Swift W., Coley B. 1946. The treatement of malignant tumors by bacterial toxins as devoloped by the late W. Coley, reviewed in the light of modern research. Cancer Res., 6.

Nauts H., Coley B. 1947. A review of the treatement of malignant tumors by Coley bacterial Toxins. Approaches to Thmor Chemotherapy.

Nauts H., Fowler G., Bogatko F. 1953. Review of the influence of bacterial infection and bacterial products (Coley's Toxins) of malignant tumors in man. Acta Med. Scandinav. (Suppl. 276).

Oakey R. 1947. Reactions of patients to injection of S. marcescens polysaccharide in nine further cases of malignant diseases. AAAS Approaches to Tumor Chemotherapy, 277—278.

Oboshi S., Aoki K., Sakuraba T., Ishikura T., Yoshida T., Sato M., Seki K. 1955. Experimental studies on chemotherapy of malignant tumors. J. Antibioth., 8, N 5.

Okami I., Takenchi T., Nitta K., Umezawa H. 1953. Studies on antitumor substance. IV. Journ. of Antibiotics, 6.

Petermann M., Hamilton M., Reilly H. 1952. The basic protein of Aspergillus fumigatus withe Tumor-inhibiting proporties. Arch. Biochem., 37, 117—130.

Phillips B. 1953. Cultuvation of Ent. histolytica with Tr. cruzi. Ann. New-York Acad. Sc., 56, 1028—1032.

Profti G. 1950. L'antagonismo dei lieviti verso la cellula neoplastica osservato nelle colture «in vitro». Tumori, 24, 14—24.

Rathgeb P., Sylven B. 1954. Fractionation studies on the tumor — necrotizing agent from Serratia marcescens (Shear's polysaccharide). Journ. Cancer Institut., 14.

Ravina A., Pestel M. 1954. Premiers resultat du traitement de la maladie de Hodgkin et des tumeurs malignes par l'actinomycine C. Presse med., 62, N 32.

Ravina A., Pestel M. 1955. Nouvelles etudes clinique sur l'action de l'actinomycine C. Presse med., 63, 1686—1687.

Reilly H. 1953. Microbiology and cancer therapy. Cancer Research, 13.

Reilly H., Stock C. 1951. Studies on a tumorretarding agent produced by Aspergilus fumigatus. Cancer Research, 11.

Reilly H., Stock C., Bucley S., Clarke D. 1953. The effect of antibiotics upon the growth of carcoma 180 in vivo. Cancer Research, 13.

Ries E., Gersch M. 1953. Biologie der Zelle. Leipzig.

Roffo A., Thoma J. 1933. La chimie du cancer. Paris.

Rondoni P. 1946. Il cancro. Milano.

Rodoni P. 1947. Ancora sulla bacterioterapia dei tumori. Terapia, Milano, 32, 60—70.

Sack T., Seligman A. 1947. Some effects of iodinated bacterial polysaccharide on patients with malignant tumors. Cancer Research, 7.

Schairer E. 1944. Die Kernplasmarelation beim Mäuseascitestumor. Zeitschr. f. Krebsforschung, 54.

Seligman A., Shear M., Leiter I., Sweet B. 1948. Chemical alteration of polysaccharide from S. marcescens. Tumor necrotizing polysaccharide tagged with radioactive iodine. Journ. Nat. Cancer Inst., 9.

Sentein P. 1941. L'action des toxiques sur la cellule en division. Montpellier.

Shear M. 1936. Chemical treatement of tumors. IV. Properties of hemorrhage — producing fraction of B. coli filtrate. Proc. Soc. Experim. Biol. and Med., 34.

Shear M. 1935. Studies on the chemical treatement of tumors. Am. Journ. Cancer, 25.

Shear M. 1943. Chemical treatement of tumor. Journ. Nat. Cancer Inst., 4.

Shear M. 1941. Effect of a concentrate from B. prodigiosus filtrate on sabcutaneus primary induced mouse tumors. Cancer Research, 1.

Shear M., Turner F. 1943. Chemical treatment of tumors. V. Isolation of the hemorrhage — producing fraction from Serratia marcescens. Journ. Nat. Cancer Inst., 4.

Shimada N., Uekusa M., Denda T. and others. 1955. Clinical studies of carzinophilin, an antitumor substance. J. Antibioth., 8, N 3.

Schneider W., Hogenboom G. 1950. Intracelular distribution of enzymes. Journ. Cancer Nat. Inst., 10.

Schwarzman G., Michailowsky N. 1932. Phenomen of lokal-skin activity to bacterial filtrates in the treatement of mouse sarcoma 180. Proc. Soc Experim. Biol. and Med., 29.

Skipper H., Bennett L., Schabel F. 1954. Mechanism of action of azaserine. Federation Proc., 13, 289.

Sokoloff B., Eddy W. 1951. The effect of Auremicin on transplanted Tumors. Cancer Research, 11.

Sonneborn T. 1950. The cytoplasm in heredity. Heredity, 4.

Southam C., Moore A. 1951. West Nile Ilheus and Bunvamwera virus infections in man. Amer. Jour. Trop Med., 31.

Southam C., Moore O. 1952. Clinical studies of viruses as antineoplastic agents, with particular reference to Egypt 101 virus Cancer, 5.

Southam C., Moore A. 1954. Induced virus infection in man by the Egypt isolated of West Nile virus. Amer. Journ. Trop. Med., N 1.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Southam C., Epstein I. 1953. The effect of Russian encephalitis and other viruses on mouse leukemia. Cancer, 13, 581—586.

Spain D., Molomut N., Warshaw L. 1948. Preparation of lysates from cultures of Tr. cruzi and their effects on normal and tumor — bearing mice. Proc. Soc. Experim. Biol. Med., 69.

Stock Ch. 1950. Aspects of approaches in experimental cancer chemotherapy. Amer. Journ. Med., 8.

Stock Ch., Clark D., Reilly Ch., Rhoads C., Buckley S. 1954. Azaserine, a new Tumor — inhibitory substanc. Nature, N 4393.

Stock C., Sugiura K., Rhoads C. 1949. The influence of antibiotic preparations on the viability and growth of sarcoma, melanoma and carcinoma in mice. Acta Cancerologica, 6.

Stowell R. 1949. Alterations in nucleic acids during hepatoma formation in rats fed dimethylamil-aminoazobezene. Cancer, 2, N 1.

Sugiura K., Stock C. 1955. Effect of O-diazoacetyl-L-serine (azaserine) on growth of various muse and rat tumors. Proc. Soc. Exper. Biol. N. I., 88, 127—129.

Takeuchi T., Nitta K., Yamamoto T., Umezawa H. 1955. Effect of sarcomycin on experimental animal tumors. J. Antibioth., 8, N 4.

Talice R., Pick F., Perez Moreira L. 1954. Tantivas de bioterapia par Trypanosoma cruzi en casos humaos de tumores malignos. Inoculacion de Trypanosoma cruzi par via intraperitoneal en un caso di linfosarcoma de lacalisacion primaria mesenterica. An. Fac. Med. Montevideo., 39.

Tapie J. 1955. Resultats de l'emploi de l'actinomycine C en therapeutique. Presse med., 63, 1684.

Toolan H., Moore O. 1952. Oncolytic effect of Egypt virus on a human epidermoid carcinoma growth in X-irradiated rats. Proc. Soc. Exper. Biol. and Med., 79, 697—702.

Trounce I., Wayte A., Robson I., 1955. Actinomycin C in treatement of advanced Hodgkin's disease. Brit. Med. Journ., 1418.

Troy W., Smith S., Personeus G., Moser L., James E., Sparks S., Stewens M., Halliday S., McKenzie D., Oleson J., 1953—1954. The effect of puromycin on experimental tumors. Antibiot. Annual., 1953—1954, 186—190.

Truhaut R. 1955. Apercut sur la chimiotherapie anticancereuse. Presse med., 63, 880—883.

Turner J., Milliken B. 1947. Parasitization of mouse sarcoma 180 by vaccine virus and its effects on tumor growth. Cancer Research., 7.

Turner J., Milliken B. 1947. Effects of intravenous vaccinia in mice with sarcoma 180 or leukemia 9417. Cancer, 3.

Umezawa H., Iamamoto T., Takeuchi T., Osato T., Okami I., Yamaoka S., Okuda T., Nitta K., Yogischita K., Utahara R., Umezawa S. 1954. Sarkomycin an anticancer substance produced by Streptomyces. Antibiotics and Chemotherapy, 4.

Umezawa H., Takeuchi T., Nitta K., Maeda K., Yamamoto T., Yamaoka S. 1935. Studies of anti — tumor substance produced by microorganisms. I. On the anti — tumor substance N 289 resembling to luteomycin. Journ. Antibiot., 6.

Waksman S. 1946. Microbiology in the USSR. Scient. Monthly, 64, N 4.

Warburg O. 1926. Über den Stoffwechsel der Tumoren. Berlin.

Warburg O. 1947. Ideen zur Fermentchemie der Tumoren. Abhandlungen Deutsch. Akad. Wiss. Berlin., Math.-naturwiss. Klasse.

Watermann N. 1934. Acta cancrologica, 1.

Watermann N. 1950. Resultats provisoires obtenus avec la methode de coloration de Roskin pour l'etude des preparations histologiques. Bullet. Assoc. franc. p. l'etude du Cancer, 33, N 1.

Widner W., Storer I., Lushbaugh C. 1951. The use of x-ray and nitrogen mustard to determine the mitotic and intermitotic times in normal and malignant rat tissues. Cancer Rec.,11.

Woglom. 1922. The regression of spontaneous mammary carcinoma in the mouse. J. Cancer. Res., 7.

Vollmar H. 1947. Versuch über die Beeinflussung des Wachstums von Gewebe in Gewebekultur durch padutin. Zeitschr. Hyg. Infectionskr., 127

Vollmar H., Knoll H. 1944. Untersuchungen über die Wirkung von Bakterien- und Bakterophagen — Praeparaten auf Carcinom — und Normalgewebe in der Gewebekultur. Zeitschr. f. Krebsforschung, 55.

Zadek I., Karp H. 1932. Zytodiagnostik des Karzinoms aus Punktaten und Sekreten. Deutsche Med. Wochenschr., N 27.

Zahl P., Hutner S., Spitz S., Sugiura K., Cooper F. 1942. Action of bacterial Toxins on tumors. I. Relation of the tumor — hemorragic agent to the endotoxins of Gram-negative bacteria. Amer. Journ. Hyg., 36.

Zahl P., Starr M., Hutner S. 1945. Effect of bacterial toxins on tumors. VII. The tumor — hemorrhage factor in bacteria. Amer. Journ. Hyg., 45

Zweibaum. 1933. Recherches cytologique sur le sarcome de Rous cultivé in vitro. Arch. exp. Zellforschung, 14.

Zubiri Vidal A. 1947. El Tratamento del cancer (el extracto KR). Farmacotherap. actuel, 4.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6

ПОПРАВКИ

Страница	Строка	Напечатано	Следует читать
24	15 снизу	ауремицин	ауреомицин
89	5 снизу	приняла	больная приняла в 1946 г.
92	6 сверху	туберзоной	туберозной
93	14 сверху	консистенции	консистенция
97	8 снизу	диахноз	диагноз
165	10 снизу	гиперемия	гипертрофия
183	1 сверху	аденокарценома	аденокарцинома
218	12 снизу	лизатов «изъязвенного»	лизатом из «язвенного»
232	15 сверху	волны	длины
» »	19 снизу	антисептика	антисептики,
В некоторых местах книги напечатано:		гистоцитарная	гистиоцитарная

Зак. 347.

Declassified in Part - Sanitized Copy Approved for Release 2013/04/12 : CIA-RDP81-01043R001900080003-6